

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA (VET) ANABİLİM DALI

**SPORCULARDA PLAZMA BÜYÜME HORMONU VE
TESTESTERON DÜZEYLERİYLE MAKSİMAL AĞIRLIK
ANTRENMANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİLER**

DOKTORA TEZİ

Nazmi SARITAŞ

Danışman
Prof. Dr. Behiç SERPEK

KONYA-2006

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA (VET) ANABİLİM DALI

SABE PROJE NO : 2003/016

**SPORCULARDA PLAZMA BÜYÜME HORMONU ve
TESTESTERON DÜZEYLERİYLE MAKSİMAL AĞIRLIK
ANTRENMANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİLER**

DOKTORA TEZİ

Nazmi SARITAŞ

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 13/09/2006 günü sözlü olarak yapılan
tez savunma sınavında oy birliği ile kabul edilmiştir
(S.B.E.Yön.Kur.Karar tarih ve No:.....)

İmza

Tez Jürisi : **Jüri Başkanı** Prof.Dr.Behiç SERPEK (Danışman)

Üye : Prof.Dr.Tevfik TEKELİ

Üye : Prof.Dr.Tevhide SEL

Üye : Doç.Dr.Seyfullah HALİLOĞLU

Üye : Doç.Dr.Vahdettin ALTINOK

10. TEŞEKKÜR

Çalışmalara gönüllü katılan Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu öğrencilerine, analizlerin yapılması aşamasında emeği geçen Doç. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU'na, Uzman Avni İLİK'e, Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Fatma UYANIK ve Yrd. Doç. Dr. Meryem EREN'e yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİ	2
2.1. Büyüme Hormonu.....	2
2.1.1. Büyüme hormonunun yapısı.....	2
2.1.2. Büyüme hormonunun biyosentezi.....	2
2.1.3. Büyüme hormonunun salınımı.....	3
2.1.4. Büyüme hormonunun kanda taşınması	6
2.1.5. Büyüme hormonunun etki mekanizması	6
2.1.6. İnsulin benzeri büyüme faktörleri	7
2.1.6.1. İnsulin benzeri büyüme faktörü-1	8
2.1.6.2. İnsulin benzeri büyüme faktörü-2	9
2.1.7. İnsulin benzeri büyüme faktörünü bağlayan proteinler.....	10
2.1.7.1. İnsulin benzeri büyüme faktörünü bağlayan protein-1.....	10
2.1.7.2. İnsulin benzeri büyüme faktörünü bağlayan protein-2.....	10
2.1.7.3. İnsulin benzeri büyüme faktörünü bağlayan protein-3.....	11
2.1.7.4. İnsulin benzeri büyüme faktörünü bağlayan protein-4.....	11
2.1.7.5. İnsulin benzeri büyüme faktörünü bağlayan protein-5.....	11
2.1.7.6. İnsulin benzeri büyüme faktörünü bağlayan protein-6.....	11
2.1.8. Büyüme hormonunun biyolojik etkileri	12
2.1.9. Büyüme hormonu yetersizliği.....	13
2.1.10. Büyüme hormonu fazlalığı	14
2.1.11. Büyüme hormonu ve spor.....	14
2.1.12. Büyüme hormonunun illegal kullanımı.....	16

2.2. Testesteron.....	17
2.2.1. Testesteron hormonun yapısı	18
2.2.2. Testesteron hormonunun biyosentezi	20
2.2.3. Testesteron hormonunun salınımı	22
2.2.4. Testesteron hormonunun kanda taşınması.....	23
2.2.5. Testesteron hormonunun etki mekanizması	23
2.2.6. Testesteron hormonunun biyolojik etkileri.....	23
2.2.6. Testesteron hormonu ve spor	26
2.2.7. Testesteron hormonunun illegal kullanımı	28
3. MATERYAL ve METOT	31
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	31
3.2. Deneklerin Fiziksel Özellikleri	32
3.3. Uygulanan Ağırlık Çalışması	33
3.4. Kan Örneklerinin Toplanması	33
3.5. Kan Analizleri.....	33
3.5.1. Büyüme hormonu analizleri	33
3.5.1.1. İnsan plazma büyüme hormonu analizi	33
3.5.1.2. Metodun prensibi	34
3.5.1.3. Biotinil hGH tracer'in hazırlanması	34
3.5.1.4. hGH anti serumu	35
3.5.1.5. Standartların hazırlanması	35
3.5.1.6. Keçi IgG-anti tavşan IgG.....	35
3.5.2. Enzimimmünoassay prosedürü	35
3.5.2.1. Enzimimmünoassay plaklarının ilk kaplaması	35
3.5.2.2. Enzimimmünoassay plaklarının ikinci kaplaması.....	35
3.5.2.3. Enzimimmünoassay plaklarının assay öncesi yıkanması	36
3.5.2.4. Assay protokolü	36
3.5.2.5. Substrat reaksiyonu	37
3.5.3. Testesteron düzeylerinin ölçümü	37
	<u>Sayfa No</u>
3.5.3.1. İnsan plazma testesteron analizi.....	37
3.5.3.2. Metodun prensibi	37
3.5.3.3. Testesteron-3-CMO-HRP-tracer'ının ve tavşan anti testesteron IgGsi.....	37

3.5.3.4. Keçi IgG-anti tavşan IgG	37
3.5.4. Enzim İmmünoassay prosedürü	38
3.5.4.1. Enzimimmünoassay plaklarının ilk kaplaması	38
3.5.4.2. Enzimimmünoassay plaklarının ikinci kaplaması.....	38
3.5.4.3. Plazmadan testosteronun ekstraksiyonu	38
3.5.4.4. Enzimimmünoassay plaklarının assay öncesi yıkanması	38
3.5.4.5. Assay protokolü	38
3.5.4.6. Substrat reaksiyonu	39
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Plazma Büyüme Hormonu Düzeyleri	40
4.2. Kontrol ve Deneme Gruplarında Plazma Testesteron Düzeyleri.....	43
4.3. Büyüme Hormon Düzeyleri Düşük ve Yüksek Deneme Gruplarında Ağırlık Hareketleri	46
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
6. ÖZET.....	62
7. SUMMARY.....	64
8. KAYNAKLAR	66
9. ÖZGEÇMİŞ	83
10. TEŞEKKÜR	84

TABLO LİSTESİ

Sayfa

no

Tablo 3.1. Büyüme hormonu düzeylerine göre çalışma gruplarının oluşturulması.....	31
--	----

Tablo 3.2. Kontrol ve deneme gruplarında çalışma öncesi belirlenen fiziksel özellikler.....	32
Tablo 4.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki deneklerin plazma büyüme hormonu düzeyleri.....	41
Tablo 4.2. Büyüme hormonu düzeyi düşük ve yüksek kontrol ve deneme gruplarının plazma büyüme hormonu düzeyleri.....	42
Tablo 4.3. Kontrol ve deneme gruplarında plazma testesteron düzeyleri	44
Tablo 4.4. Kontrol ve deneme gruplarında plazma testesteron düzeylerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.5. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında beş pres (kg) hareketlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 4.6. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında squat (kg) hareketinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.7. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında bele çekme (kg) hareketinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.8. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında kol bükme (kg) hareketinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.9. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında omuz pres (kg) hareketinin karşılaştırılması	51
Tablo 4.10. Büyüme hormon düzeyleri düşük deneme grubunda GH, testesteron düzeyleri ve ağırlık arasındaki ilişkileri.....	53
Tablo 4.11. Büyüme hormon düzeyleri yüksek deneme grubunda GH, testesteron düzeyleri ve ağırlık arasındaki ilişkileri.....	54

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 2.1. Testesteron biyosentezi	21
Grafik 4.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki deneklerin plazma büyüme hormonu düzeyleri	41
Grafik 4.2. Büyüme hormonu düzeyi yüksek kontrol ve deneme gruplarının plazma büyüme hormonu düzeyleri.....	42

Grafik 4.3.	Büyüme hormonu düzeyi düşük kontrol ve deneme gruplarının plazma büyüme hormonu düzeyleri (ng/ml)	43
Grafik 4.4.	Kontrol ve deneme gruplarında plazma testesteron düzeyleri	44
Grafik 4.5.	Kontrol gruplarının plazma testesteron düzeylerinin karşılaştırılması	45
Grafik 4.6.	Deneme gruplarının plazma testesteron düzeylerinin karşılaştırılması	46
Grafik 4.7.	Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında beş pres (kg) hareketlerinin karşılaştırılması	47
Grafik 4.8.	Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında squat (kg) hareketinin karşılaştırılması	48
Grafik 4.9.	Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında bele çekme (kg) hareketinin karşılaştırılması.....	49
Grafik 4.10.	Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında kol bükme (kg) hareketinin karşılaştırılması.....	50
Grafik 4.11.	Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında omuz pres (kg) hareketinin karşılaştırılması	51

1. GİRİŞ

Büyüme hormonu (growth hormon, GH) hipofiz ön lobunda sentezlenen, büyümenin uyarılmasını ve büyüme için gerekli olan maddelerin özellikle de amino asitlerin protein sentezi için hazır tutulmasını sağlayan bir hormondur. Protein anabolizan etkili olarak tanımlanan bu hormonun etkisinin tam olarak oluşabilmesi ancak testesteron varlığında gerçekleşebilmektedir.

Testislerden salınan androjenler içerisinde en önemli ögeyi oluşturan steroid yapıdaki testesteron, erkeklerde sakalların çıkması, adam elmasının gelişmesi ve sesin kalınlaşması gibi ikincil erkeklik belirtilerinin ortaya çıkmasını sağlamasının yanı sıra kas kitlesinin artışı stimüle edici, bir başka deyişle çok güçlü bir anabolizan etkiye sahiptir. Bu etkisi nedeniyle testesteron güce dayalı spor dallarında doping amacıyla illegal olarak çok sık kullanım alanı bulabilmektedir. Ancak, doping amacıyla testesteron kullanımının kolayca belirlenebilmesi, sporcuları aynı amaçla kullanabilecekleri ve saptanması daha güç maddelere yöneltmektedir.

Son yıllarda rekombinant teknolojisi ile kolayca üretilen GH doping amacıyla kullanılan maddelerden birisidir. Bazı spor dallarında GH salınımının ve buna bağlı olarak kas kitlesinin gelişiminin antrenman ve egzersizlerle artırılabilmesinin ortaya çıkarılması, bu hormonunun sporcuların gelişimindeki önemini ortaya koymuştur. Ancak büyüme hormonu fiyatının diğer anabolizanlara göre çok yüksek olması nedeniyle bu hormonun doping amacıyla kullanımı bazı spor dalları ile sınırlı kalmıştır.

Ülkemizde son yıllarda yoğun ilgi duyulan bir spor dalı olan halter gibi güç gerektiren spor dallarında antrenmanların büyüme hormonu ve testesteron düzeylerine etkilerinin bilinmesinin sporcuların çalışmalarının yönlendirilmesi açısından önemli olabileceği düşünülmüş ve Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu öğrencilerinde normal uygulamalı derslerin yanı sıra özel ağırlık antrenmanlarının büyüme hormonu ve testesteron düzeylerine etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. LİTERATÜR BİLGİ

2.1. Büyüme Hormonu

2.1.1. Büyüme hormonunun yapısı

Basit bir protein yapısında olan büyüme hormonu (GH), protein zinciri içinde yer alan sistein amino asitleri arasında kurulan iki disülfid köprüsüyle belirli bir üçüncül yapıya kavuşan ve hemen tüm canlı türleri için önemli olan türe spesifik bir hormondur (Serpek ve ark 1995, Kopchick ve ark 2002, Bhogavan 2002).

Kanda GH' un temelde iki ayrı formunun bulunduğu saptanmıştır. Bu formlardan birisi hipofizer GH iken, diğeri sadece gebe kadınlarda varlığı saptanan plasental GH' dır (De Palo ve ark 2001). Büyüme hormonu hipofizer kökenli somatotrop hücrelerden salgılanan, % 75'i 191 amino asitli, 22 kDa molekül ağırlığında; % 15'nin ise 176 amino asitli, 20 kDa molekül ağırlığındaki formu oluştururken, kalan % 10'luk kısmının ise büyüme hormonu dimerleri gibi diğeri büyüme hormonu formlarından meydana geldiği, büyüme hormonunun kolaylıkla dimerleştiği ve dimerlerinin yarılanma ömürlerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (Darcan ve Mir 1998, De Palo ve ark 2001).

2.1.2. Büyüme hormonunun biyosentezi

Büyüme hormonunun biyosentezi ve salınımı hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamustan salınan peptid yapısındaki büyüme hormonu salgılatıcı hormon (growth hormon releasing hormon, GHRH, GRF) sinir damar ağı aracılığıyla hipofize ulaştığında adenil siklaz sistemi üzerinden hipofizin somatotrop hücrelerinden büyüme hormonu biyosentezi uyarılırken, GHRH fazını izleyen hipotalamus kökenli somatostatin (Büyüme hormonu releasing-inhibiting hormon, SRIF) salınımıyla da GH biyosentezi durdurulur (De Palo ve ark 2001, Kopchick ve ark 2002). Büyüme hormonunun biyosentez ve salınımını uyarıcı GHRH ile durduran SRIF arasında bir denge bulunur (Bhogavan 2002).

İnsan hipofiz ön lobunun hücrelerinin yaklaşık % 50'si büyüme hormonu sentezleyen somatotrop hücrelerden oluşur. Kadınlarda büyüme hormonu konsantrasyonu erkeklere göre üç kat fazla olduğu (Müller ve ark 1999), erkeklerde günlük büyüme hormonu üretiminin 0,4-1 mg kadarken, kadınlarda üretilen ve depolanan toplam hormon miktarının 5-10 mg dolayında olduğu bildirilmiştir (Kurdak 1996). İnsanlarda GH'un yarılanma ömrü 20-25 dakikadır (Baumann ve ark 1987). Yaşın ilerlemesiyle azalmaya başlayan büyüme hormonu sentezi (Corpas ve ark 1993) 30'lu yaşlarda % 15 düzeylerinde gerilerken, bu gerileme 60'lı yaşlarda % 75 düzeylerine ulaşmaktadır (Janssen ve ark 1998).

Yaşın ilerlemesiyle GH'nun yanı sıra lütenize edici hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH), tiroid stimüle edici hormon (TSH) (Perry 1999) ve gonadal steroidlerin (Huang ve ark 2005) serum konsantrasyonları da gerilemektedir. Büyüme hormonunun azalmasına bağlı olarak vücut yağında artma, kas ve kemik kitlesinde azalma meydana gelmektedir. Yaşlılarda büyüme hormonu tedavisi görenlerde kas kitlesinde ve yağsız vücut kitlesinde artış, vücut yağında azalmalar meydana gelmiş ancak büyüme hormonunun tedavi edici özelliği yanı sıra zararlı yan etkilerinin de olabileceği bildirilmiştir (Huang ve ark 2005).

2.1.3. Büyüme hormonunun salınımı

Hipofiz ön lobunun somatotrop hücrelerinde üretilen büyüme hormonu hücrelerdeki sekret granülalarında depolanır ve salınım için uyarılar hipofiz ön lobuna ulaştığında kan dolaşımına verilir (Le Roith 1997, Kalaycıoğlu ve ark 2000, Bhogavan 2002).

İnsanlarda büyüme hormonu salınımı pulsatildir ve en düşük plazma konsantrasyonu sabahın erken saatlerinde görülmektedir. Yemeklerden 2-4 saat sonra plazma düzeylerinde biraz artışlar meydana gelebilir. Büyüme hormonunun salınımı gece uykusunda en yüksek düzeye ulaşmaktadır (Baumann ve ark 1987). İnsanlarda bazal büyüme hormonu düzeyleri 0.5-3 ng/ml kadardır. Hipotalamustan salınan GHRH'un hipofize ulaşması ile gerçekleşen salınım sırasında yükselen kan düzeyleri 3-5 saatlik bir periyot içerisinde tekrar bazal düzeylere geriler (Janssen ve ark 1998).

Sürekli GHRH etkisinde kalan hipofizden GH salınımı zayıf iken, SRIF etkisinden sonra gelen GHRH uyarımları sonrasında çok daha güçlü bir GH salınımı gözlenmektedir (Müller ve ark 1999). Ayrıca büyüme hormonu salınımı başta stres olmak üzere beslenme şekli, kan büyüme hormonu düzeyleri, kan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri gibi bir çok faktör tarafından stimüle ya da inhibe edilebilir (Müller ve ark 1999). Açlık ve strese bağlı olarak büyüme hormonu salınımı artar. Endojen büyüme hormonu salınımının iki günlük açlıktan sonra gençlerde normal düzeylerine göre beş kat arttığı bildirilmiştir (Norrelund 2005).

Karbonhidrat, protein ve yağ gibi besinlerle beslenme GH salınımını etkiler (Farrel ve Barboriak 1981). Yağlı besin tüketilmesi sağlıklı bireylerde GH salınımını düşürür (Farrel ve Barboriak 1981, Alp ve Molvalılar 1987). Büyüme hormonu yağ dokusu hücrelerinde trigliseritlerin yıkılımını artırarak, yağların serbest yağ asitleri halinde kana geçmelerine ve enerji kaynağı olarak kullanılmalarını sağlar. Böylece deri altı yağ dokusu azalırken, kan serbest yağ asiti düzeyleri artar (Sarma ve ark 1999, Yılmaz 1999). Fizyolojik GH yükselmeleri yüksek yağ asidi seviyeleri ile baskılanır (Alp ve Molvalılar 1987). Proteinli beslenme veya intravenöz amino asit (örneğin, arginin) infüzyonunun GH salınımında artışa neden olduğu bildirilmektedir (Farrel ve Barboriak 1981). Diğer yandan Gökdemir ve Palaoğlu (2002) proteince zengin besinlerin tüketiminin büyüme hormonu salınımını azaltabileceğini vurgulamışlardır.

Seksüel steroidler GH sekresyonunun önemli modülatörüdürler. Günlük GH sekresyonu serumdaki testosteron ve östrojen düzeylerine bağlıdır. Toplam GH sekresyonu ile testosteron sekresyonu arasında pozitif bir korelasyon bulunur. Testesteron GH piklerinin yüksekliğini etkilerken, GH frekans sıklığını etkilemez. Testesterona bağlı olarak GH düzeyinde meydana gelen yükselmenin doğrudan testesteronun kendisinden değil bilakis, testesteronun aromatisasyonun sonucu oluşan östradiolden ileri geldiği bildirilmiştir (Müller ve ark 1999). Östrojen ile GH arasında pozitif korelasyon bulunduğu (Li ve Zeng 1990), östrojen verilmesinin GH düzeyini artırdığı bildirilmiştir (Friend ve ark 1996).

Son yıllarda tanımlanmış olan ghrelin hormonu ile büyüme hormonu arasında yakın ilişki olduğu bildirilmektedir. Yiş ve ark (2005) bildirdiğine göre ghrelin, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından farelerin midesinden izole edilmiştir.. Ghrelin

midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmekte ve 28 amino asit içermektedir. Daha az miktarda bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verilmektedir. Enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olup merkezi sinir sisteminde hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır. Ghrelin, ya hipofiz ön lobunu etkileyerek doğrudan ya da GHRH salınımını artırarak dolaylı yoldan GH salınımını uyarmaktadır (Anderson ve ark 2004). Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Wren ve ark 2000, Tolle ve ark 2001). İnsanlara sentetik ghrelin verilmesi sonrasında büyüme hormonu düzeylerinin 30. dakikada tepe noktasına ulaşırken, 180. dakikada da tekrar normal düzeylerine gerilediği bildirilmiştir (Takaya ve ark 2000). Yiş ve ark (2005) bildirdiğine göre, büyüme hormonu salgılatıcı hormon ghrelinin büyüme hormonu üzerine etkisini gösterebilmesi için GHRH salınımı gereklidir. Ghrelin ve GHRH'un birlikte verilmesi sinerjistik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmakta, GHRH anti serumu ile beraber ghrelin verildiğinde ise büyüme hormonu düzeylerinde artış gözlenmemektedir. Beyinde hipotalamik nukleusta, hipokampusta, substansia nigra, ventral segmental bölgede, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrelin reseptörleri bulunmaktadır (De Ambrogi 2003, Anderson ve ark 2004, Yiş ve ark 2005).

Wren ve ark (2001) tarafından yürütülen bir çalışmada yaşları 21-32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghrelin infüzyonunun arttırılması ile büyüme hormonu salınımının da doza bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir. Serum fizyolojik infüzyonu yapılan kontrol grubuna göre ghrelin infüzyonu yapılan grupta enerji alımı % 28 oranında artmıştır. Ghrelin infüzyonu yapılan bireylerde kalori alımı kontrol grubuna göre % 9-40 oranında artmıştır. Karbonhidrat, yağ ve proteinden alınan kalori dağılımında ise fark saptanmamıştır. Ayrıca bu bireylerde, günün ilerleyen saatlerinde kompensatuvar olarak kalori alımında azalma gözlenmemiştir.

Ghrelinin, büyüme hormonu ve insülin hattındaki rolü değerlendirildiğinde sadece insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile ghrelin arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Soriano-Guillen ve ark 2004). Ayrıca ghrelin düzeyleri gibi IGF-1 düzeyleri de erişkin döneme yaklaştıkça azalmakta, büyüme hormonundan bağımsız olarak beslenme durumdan etkilenmektedir (Baker ve ark 1993, LeRoith 1997).

Whatmore ve ark (2003)'nın, 121 sağlıklı çocukta yaptıkları bir çalışmada ghrelin düzeylerinin yaşı ilerlemesiyle azaldığı bulunmuş, ghrelin ile vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki bulunmuş ancak, ghrelin ile boy uzaması arasında ilişki saptanamamıştır. Ghrelin için en önemli belirleyicilerin IGF-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) olduğu da belirlenmiştir..

2.1.4. Büyüme hormonunun kanda taşınması

Büyüme hormonu kan yoluna verildikten sonra büyüme hormonu bağlayıcı proteine (GHBP) bağlanarak, daha büyük bir moleküler yapıya kavuşur ve bu formda kanda taşınır. Büyüme hormonunun molekül ağırlığı 22.000 dolayında olduğundan kanda serbest halde bulunan GH süratle böbrekler üzerinden kaybedilebilir (De Palo ve ark 1996). Büyüme hormonu bağlayıcı proteinin iki önemli fonksiyonu bulunduğu ve bu fonksiyonlardan ilkinin büyüme hormonunun kanda taşınması sırasında aktivite kaybının önlenmesi, ikinci ve daha önemli fonksiyonun ise oluşan büyük moleküler yapı sayesinde böbreklerden büyüme hormonu kaybının önüne geçilmesinin oluşturduğu sanılmaktadır (Leung ve ark 1987, De Palo ve ark 1996, Mullis ve ark 1997, Turyn ve ark 1997).

Büyüme hormonu bağlayıcı proteine bağlı iken, inaktif formda bulunan GH, hedef organ ve dokuların hücrelerine ulaştığında GHBP'den ayrılarak aktif formuna kavuşur, kendine özgü reseptörlerine bağlanarak aktivitesini gösterir (Leung ve ark 1987, Mullis ve ark 1997, Turyn ve ark 1997).

2.1.5. Büyüme hormonunun etki mekanizması

Büyüme hormonu, 250 amino asitten oluşan ekstrasellüler ve 350 amino asitten oluşan intrasellüler bölgeye sahip olan 638 amino asitin oluşturduğu reseptörüne bağlanıp reseptörün dimerleşmesine yol açarak bilginin hücre içine iletilmesini sağlar (Berg ve ark 2002). Peptid hormonlarda hormon-reseptör kompleksinin oluşumu, bir seri reaksiyon zincirinin başlamasına yol açar. Hormon-Reseptör kompleksinin şekillenmesini izleyerek intrasellüler haberciler üzerinden birkaç farklı yoldan hormonal etki ortaya çıkar. Bunlardan biri adenilat siklaza aktive edilmesi ile gelişen yoldur. Hormon-reseptör kompleksi şekillenmesi GTP bağlayıcı proteini aktifleştirir. GTP-bağlayıcı protein de adenilat siklaza aktifleştirir ve ATP'den cAMP oluşumu katalize edilir. cAMP, inaktif protein kinazın aktif protein kinaza dönüşümünü sağlar. Protein kinaz, ikisi regülatör ve

ikisi de katalitik olmak üzere 4 alt üniteden meydana gelir. Enzimin inaktif formunda katalitik ve regülatör üniteler bir arada bulunur. cAMP'nin regülatör ünitelere bağlanıp katalitik ünitelerin serbest hale geçmesini sağlamasıyla enzimin aktif formu şekillenir. Kısaca, serbest haldeki iki katalitik alt üniteye aktif protein kinaz adı verilir. Sonraki aşama aktif protein kinazın, inaktif formdaki fosforilaz kinaz'ı aktif fosforilaz kinaza dönüştürmesidir. Bu aktivasyon defosforile durumdaki inaktif fosforilaz kinazın fosforilasyonu ile gerçekleştirilir. Reaksiyonlar bu aşamada kalmaz ve hormonal etkinin gözleneceği son aşamaya kadar devam eder (Kalaycıoğlu ve ark 2000, Bhogavan 2002).

Büyüme hormonunun etkileri hedef hücrelerdeki GH reseptörleri (GHR) üzerinden hücre içine iletilir. Büyüme hormonu reseptörleri, prolaktin reseptörleri, bazı sitokin reseptörleri, GHBP'in çözünür reseptörleri gibi bir süper reseptör familyasının bir üyesidir (De Palo ve ark 2001, Bhogavan 2002).

Normal büyüme koşullarında büyüme hormonu reseptör (GHR) sayıları dolaşım kanındaki GH ya da GHBP düzeyleriyle doğrudan bağlantılıdır ve reseptör düzeyinde ortaya çıkan ani artışlarda reseptörüne bağlanan GH ya da GHBP düzeyleriyle doğrudan ilişkilidir. Ancak normal hormon etkisinin hücre içine iletilmesi için gereken bu yapısal farklılaşmalar bazı patolojik olgularda da gelişebilir (Eliakim ve ark 1996, Mullis ve ark 1997).

2.1.6. İnsülin benzeri büyüme faktörleri

İnsülin benzeri büyüme faktörleri birçok sistemin hem büyüme hem de metabolik faaliyetlerinde bulunur (Radosavljevic ve ark 2005). İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2) dokuların çoğunda üretilmekle birlikte, özellikle karaciğerde üretilmektedirler ve endokrin ve parakrin veya otokrin mekanizma yoluyla hücrelerin proliferasyonunda ve farklılaşmasında rol oynarlar (Binoux 1995).

2.1.6.1. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, 70 amino asit içeren, 7500 dalton molekül ağırlığında tek zincirinden oluşan bir polipeptittir. Bu polipeptide, insüline benzer yapısıyla hücre zarlarında bulunan insülin reseptörlerine bağlanabildiğinden, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) adı verilmiştir. İlk bulunduğu sırada sadece karaciğerde üretildiği sanılan IGF-1'in gerçekte sadece karaciğerde üretilmediği, bilakis karaciğerin yanı sıra yumurtalıklar gibi bir çok perifer dokuda da üretilebildiği ve otokrin ya da parakrin sistem üzerinden etkilerini gösterdiği saptamıştır (Eliakim ve ark 1996).

Kandaki serbest IGF-1, tiroid bezi hormonları ya da steroid hormonlarda olduğu gibi, spesifik bağlanma proteinlerine bağlanmış halde bulunan IGF-1'lerden daha aktiftirler. Ancak kandaki IGF-1'in sadece % 0,5-1 kadarı serbest haldedir ve hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlerine bağlanabilir. Büyüme hormonunda olduğu gibi IGF-1 düzeyleri de yaşla birlikte düşmektedir. Fakat IGF-1 düzeyindeki düşmenin doğrudan yaşlanmadan kaynaklanmadığı, yaşla birlikte azalma eğilimine giren GH düzeyine bağımlı olarak meydana geldiği öne sürülmüştür. Kanda IGF-1'in yarılanma ömrü çok kısadır ve sadece birkaç dakika sürmektedir. Halbuki bağlanma proteinlerine bağlanan IGF-1'in yarılanma ömrü birkaç saat sürmektedir ve kandaki düzeyleri doğrudan kan GH düzeylerine bağımlı olarak değişebilmektedir. Keza hayvanın ya da insanın beslenme durumuna göre de kan IGF düzeylerinin değişebildiği de bildirilmektedir (Blum ve ark 1993, Janssen ve ark 1998).

İnselin benzeri büyüme faktörü-1'in üretimi GH tarafından kontrol edilir. Kan yoluna salınan GH temelde karaciğer olan hedef organlarına ulaştıktan sonra, karaciğer hücrelerinin üst yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak etkisi hücre içine iletilir ve IGF-1 üretimi ve salınımı uyarılır. Ancak bu uyarımlar sırasında IGF-1 biyosentezi ve salınımı yanı sıra, IGF-1'i bağlayarak kanda taşıyan, IGFBP üretimi ve salınımı da stimüle edilir. Büyüme hormonunun karaciğerde IGF-1 sentezini stimüle etmesinin en büyük kanıtı olarak kan GH ve IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişkiler gösterilmektedir (Blum ve ark 1993, Eliakim ve ark 1996, Janssen ve ark 1998). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in konsantrasyonunu GH yanı sıra prolaktin, glikokortikoidler ve testosteron etkiler. Yağsız vücut kitlesi ile yaş ve cinsiyet (erkekler>dişiler, genç>yaşlı) serum IGF-1 konsantrasyonunda farklılıklara neden olabilir (Baxter 1995). Ancak IGF-1 biyosentezi üzerinde GH'nın kontrolünün yanı sıra bazı genetik

faktörlerin önemli rol oynayabileceği düşünülmüş ve ikizler üzerinde yürütülen çalışmalarla genetik faktörlerin etkisi ortaya konmuştur (Oscarsson ve ark 1997).

Karaciğer dışı perifer dokularda üretilen IGF-1 endokrin bir etkiye sahip değildir. Bilakis üretildiği hücrelerde (otokrin) ya da komşu hücrelerde (parakrin) bir etkiye sahiptir. Perifer dokularda IGF-1 biyosentezini regüle eden temel faktör GH değildir. Perifer dokulardaki IGF-1 biyosentezi, lökositlerin ve fibroblastların büyüme faktörleri, adrenokortikotropik hormon (ACTH), TSH, FSH ve LH gibi hormonlar tarafından da kontrol edilir (Eliakim ve ark 1996).

Karaciğer ya da perifer dokularda IGF-1 sentezini etkileyen en önemli faktörlerden biri de yaştır. Yaşla birlikte başlayan düşmenin temelde GH düzeylerindeki azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmüş ve 30'lu yaşlardan sonra gerilemeye başlayan IGF-1 sentezinin, yaşlılıkta gençlerin değerlerinin % 50'sine kadar düştüğü saptanmıştır. Bu düzeylerin 60-90 yaş gruplarında % 80'lere ulaşan bir gerileme gösterilebileceği de bildirilmektedir (Janssen ve ark 1998).

Kısa süreli açlık hallerinde IGF-1 düzeyleri yükselirken kronik açlık hallerinde GH düzeylerinin düşmesini izleyerek IGF-1 düzeylerinin de düştüğü, eksojen GH uygulamalarının IGF-1 düzeylerini arttırmadığı ve kronik açlık hallerinde gelişen düşmenin karaciğerin hasar görmesinden ileri gelebileceği bildirilmektedir (Oscarsson ve ark 1997).

2.1.6.2. İnsülin benzeri büyüme faktörü-2

İnsülin benzeri büyüme faktörü-2, 67 amino asitten meydana gelen tek zincirli bir polipeptittir. Çoğunlukla karaciğerde üretilen IGF-2, 260.000 molekül ağırlığında, tek bir polipeptit zincirinden oluşan, mannoz-6-fosfat reseptörü ile aynı yapıda olan ya da büyük bir benzerlik gösteren, IGF-1 reseptöründen farklı yapıda bir reseptöre bağlanmaktadır (O'Dell ve Day 2003, Denley ve ark 2005). Embriyonik gelişimde önemli rol oynayan insülin benzeri büyüme faktörü-2, intrauterin yaşamda büyümeden sorumludur ve yaşa bağlı olarak da daha az değişim gösterir (Darcen ve Mir 1998 , Granner 1998).

2.1.7. İnsülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı proteinler

Karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı proteinlerin (IGFBP) biyosentezi GH tarafından kontrol edilmektedir. Bağlayıcı proteinler IGF'lerin biyolojik etkilerinin modülasyonunda etkilidirler. Karaciğerde üretilen IGF-1 serbest olarak kana verilemez, bilakis IGF-1 senteziyle eş zamanlı olarak üretilen IGFBP bağlandıktan sonra kan yoluyla taşınır ve IGF'lerin kanda taşınmasına aracılık etmelerinin yanı sıra IGF-1'in kandaki yarılanma ömrünün uzatılmasını, bir başka deyişle IGF-1'in etkilerinin daha uzun süreli olmasını ve IGF'lerin her zaman biyolojik açıdan aktif halde tutulmasını sağlayan IGFBP'lerin yarılanma ömürlerinin 30-90 dakika olduğu bildirilmiş (Darcen ve Mir 1998, De Palo ve ark 2001) ve 6 farklı formunun varlığı saptanmıştır (De Palo ve ark 2001).

2.1.7.1. İnsülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-1

Karaciğer ve böbrek gibi organlarda üretilen insülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1)'in fizyolojik fonksiyonları hala tam olarak bilinmemesine karşın, IGF-1'in reseptörlerine bağlanmasını inhibe ettiği, bu yoldan IGF-1'in metabolik ve mitojenik etkilerini engellediği bildirilmektedir (Westwood ve ark 1995). Normal bireylerde IGFBP-1 ve IGFBP-2 düzeyleri arasında yakın ilişki bulunması bunların IGF-1 konsantrasyonlarına bağımlı olduklarının göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Jorgensen ve ark 1998). İnsülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-1 düzeylerinin metabolik olaylardan etkilenmesi, IGFBP-1'in, IGF-1'in biyoaktivitesinden sorumlu olduğu kanısını doğrumuştur (Westwood ve ark 1995, De Palo ve ark 2001).

2.1.7.2. İnsülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-2

İnsülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-2 (IGFBP-2), kanda IGF-2'yi bağlar ve kan düzeyi oldukça yüksektir. Bağlanma yeteneği IGFBP-1'den daha güçlüdür. Genelde sinir dokularında üretilen 31 kDa molekül ağırlığına sahip IGFBP-2'nin dolaşım kanındaki düzeyleri ergenlikten sonra yaşla birlikte azalma eğilimindedir, ayrıca erkeklerin düzeyleri bayanlara göre biraz daha yüksektir (Yu ve ark 1999).

2.1.7.3. İnsülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-3

Dolaşım kanındaki toplam IGFBP'lerin yaklaşık % 95'lik kısmını oluşturan insülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) karaciğerde üretilir ve üretimi GH' unun kontrolü altındadır. Kan GH düzeylerini etkileyen faktörlerin doğrudan IGFBP-3 düzeylerini de etkilediği gözlenmiştir. Örneğin beslenme yetersizliklerinde, karaciğer bozukluklarında, büyüme hormonu yetersizliklerinde düzeyler azalırken, yüksek GH konsantrasyonlarında ve eksojen GH uygulamalarında düzeylerin yükseldiği saptanmıştır (Johanson ve ark 1996, Janssen ve ark 1998).

Serum IGFBP-3 düzeylerinin yaşa bağlı olarak da değiştiği, ergenlikten sonra düzeylerinin giderek azaldığı gözlenmiştir. Bu proteinin kanda IGF-1'i bağlayarak IGF-1 depo formunu oluşturduğu ve bağladığı IGF-1'i tedricen bırakarak sürekli bir IGF-1 etkisini garanti altına aldığı ileri sürülmektedir. Karaciğerde üretilen ve kana verilen IGF-1'in yaklaşık % 90'ını yapısında bulunan IGFBP-3'ün yarılanma ömrü yaklaşık 30 dakika kadardır (Cuneo ve ark 1995, Holt ve ark 1996, Janssen ve ark 1998).

2.1.7.4. İnsülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-4

İnsülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-4 (IGFBP-4) temelde karaciğerde üretilir. İnsülin benzeri büyüme faktörleri tarafından stimüle edilen kemik hücrelerinin proliferasyonunu engeller (Karasik ve ark 2002).

2.1.7.5. İnsülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-5

Bir çok dokuda yaygın olarak bulunan, ancak kan konsantrasyonları düşük olan insülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-5'in (IGFBP-5), IGF-1'in otokrin ya da parakrin fonksiyonlarını regüle etmesi olasıdır (Karasik ve ark 2002).

2.1.7.6. İnsülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-6

İnsülin benzeri büyüme faktörünü bağlayıcı protein-6 (IGFBP-6), IGF-2'ye karşı IGF-1'den daha güçlü bir duyarlılığa sahiptir. Ancak fonksiyonu henüz kesin olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Van Doorn ve ark (1999) dolaşım kanındaki konsantrasyonları farklı koşullar altında incelemişler ve kan konsantrasyonu ile glomerular filtrasyon oranı arasında ters bir ilişkisinin olduğunu, ayrıca orta dereceli bir diurnal

varyasyon (sabah erken–öğleden sonra-akşam) bulunduğunu gözlemişlerdir. Ergenliğe kadar tedricen yükselen, ergenlik döneminden sonra yaşa bağlı olarak düşme eğilimi gösteren dolaşım kanı IGF-1 konsantrasyonunun erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (Yu ve ark 1999).

2.1.8. Büyüme hormonunun biyolojik etkileri

Büyüme hormonu organizmanın büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Büyüme hormonunun etkileri belirli hedef organlar üzerindeki hızlı gelişen ancak kısa süreli direkt etkileri ve karaciğerdeki hedef hücrelerinde IGF-1 salınımının uyarılması üzerinden gerçekleştirilen, geç gelişen ancak uzun süren endirekt etkileri olmak üzere ikiye ayrılarak incelenebilir (De Palo ve ark 2001, Bhogavan 2002).

Büyüme hormonunun akut metabolik etkileri insülin etkisine benzerlik gösterir. Bu akut etkiler arasında; öncelikle barsaklardan amino asitlerin emilimi ile karaciğer ve kaslarda protein sentezinde kullanılması, yağ ve kas dokusuna glikoz alımının uyarılması, adipoz doku hücreleri olan adipositlerdeki beta-adrenerjik reseptörlerin uyarılması üzerinden lipoliz stimüle edilmesi, immün fonksiyonların uyarılması, kanda amino asit taşınması, preadipositlerin adipositlere dönüşümü ve yağ depolarının parçalanması sonucu açığa çıkan yağ asitlerinin kaslardaki protein biyosentezinde kullanılması, abdominal bölgede toplanan yağların perifere taşınması, hepatik düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin regülasyonu üzerinden kan kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, glikoz atılımı ve metabolizmasının stimülasyonu, gonadal IGF-1 üretiminin uyarılması, gonadotropinler üzerinden lüteal progesteron sentezinin uyarılması ve parathormonla birlikte gerçekleştirdiği kemikler üzerindeki etkileri sayılabilir (Samra ve ark 1999, Norrelund ve ark 2002, Moller ve ark 2003).

İnsanlarda, açlık sonucu hormonal ve metabolik süreçlerde önemli değişiklikler meydana gelir. İki-üç haftalık açlıktan sonra vücut proteinlerinin yıkılımının azalmasını izleyerek idrarla azot atılımı da azalır, alanin düzeyleri düşerken, dallanmış karbon zincirine sahip amino asitlerin düzeyleri yükselir. Açlığın ilk gününde idrar azot atılımında ya hiç değişiklik görülmez ya da hafif bir artış görülürken, üç günlük açlıktan sonra vücut proteinlerinin yıkılımı hızlanırken, büyüme hormonunun serum konsantrasyonlarının da artışlar görülmektedir (Norrelund ve ark 2001, Norrelund 2005) .

Büyüme hormonunun geç dönemde gelişen etkileri arasında, karaciğerde ve diğer dokulardaki reseptörlerine bağlandıktan sonra hücre içinde IGF-1 ve IGF-1'in bağlanarak taşınmasına hizmet eden IGFBP'lerin biyosentezinin stimülasyonu yer alır. Üretilen ve kan yoluna verilen IGF-1 kan yolunda serbest olarak bulunmaz, bilakis taşıyıcı proteinlerine bağlanarak inaktif bir formda taşınır. Ayrıca bu formda yaklaşık 7500 molekül ağırlığındaki IGF-1'in böbreklerden kaybı da önlenmiş olur. Büyüme hormonunun indirekt etkileri genelde IGF-1 üzerinden gerçekleştirilir ve büyüme hormonu özellikle karaciğerde IGF-1 sentezini stimüle eder, ancak bu biyosentez pulsatil değildir ve 24 saat aynı düzeyde sürdürülür. IGF-1 aracılığı ile ortaya çıkan indirekt etkileri arasında da kondrojenez, iskeletin büyümesi, protein kitlesinin artışı, ovaryumlarda androjen üretimi gibi etkiler sayılabilir (Rodríguez-Arnan ve ark 1999, Ottoson ve ark 2000, De Palo ve ark 2001).

Son yıllarda rekombinant teknolojisi ile üretilen rekombinant insan büyüme hormonunun (rhGH) insanlarda dwarfizm, kistik fibrozis, lösemi, büyümenin gecikmesi, kronik kalp hastalıkları, yaşlılık gibi pek çok olguda sağaltımda kullanılması , bu hallerdeki büyüme hormonunun etkilerine işaret ederken (Suman ve ark 2003), şiddetli travmalarda ve cerrahi operasyonlarda veya diğer birçok stres faktörleri karşısında büyüme hormonu düzeylerinin yükselmesi, streslerdeki büyüme hormonunun önemini gösterirken, büyüme hormonunun kan şekeri düzeylerinin regülasyonuna da katıldığı bildirilmektedir (Johnston ve ark 1996).

Büyüme hormonu ve büyüme hormonu etkisine aracılık eden IGF-1 hücreye amino asit alınımı ve hücreye alınan amino asitlerin protein sentezinde kullanılmasının stimülasyonu üzerinden kaslarda anabolik amino etki gösterirler. Bu olgu büyüme hormonu enjeksiyonuyla kaslarda amino asit alımı ve protein sentezinin, bir başka deyişle kas kitlesinin artışıyla kanıtlanmıştır (Öge 2004, Woodhouse ve ark 2006).

2.1.9. Büyüme hormonu yetersizliği

Çocukluk çağlarındaki büyüme hormonu yetersizliğinde dwarfizm adı verilen cücelik hali meydana gelir (Johnston ve ark 1996, Suman ve ark 2003). Organlarının boyları birbirlerine karşı oranları değişmeksizin küçülen ve boyutları ancak 8-10 yaşlarındaki bir çocuğun organlarının boyutlarında olan bu tip cüceliklerde çoğunlukla diğer vücut fonksiyonları normaldir ve zekada ya da seksüel aktivitede bir yetersizlik görülmez (Bingöl 1983).

Gençlerde oluşan GH yetersizliklerinde kas kitlesinin azalması, kasların zayıflaması, vücut yağlarının artması (adipozitoz), hiperlipidemi, hiperkolesterinemi, hipertrigliseritemi, insülin tarafından indüklenen hipoglisemi, hipertoni (kan basıncının yükselmesi), vücut veriminin düşmesi, mineral içeriğinin azalmasına bağlı olarak kemiklerin yoğunluğunda azalma (omurgalarda ve radius'ta), osteokalsinin serum düzeylerinin düşmesi, omurga kırıkları, sindirim organlarının küçülmesi, albümin sekresyonunun ve protein sentezinin azalması, sellüler immüitenin düşmesi, renal plazma akımının ve glomerular filtrasyon oranının gerilemesi, sperm kalitesinin düşmesi, uykunun bozulması, uyku derinliği ve sürekliliğinin bozulması, yorgunluk-bitkinlik, yaşam kalitesinde düşme ve kardiovasküler bozukluklara bağlı olarak yaşam süresinin azaldığı görülür, ancak tümör oluşumu sıklığı da azalmaktadır. Ergenlik çağındaki gençlerde görülen tüm bu bulgular GH tedavisi ile geriletebilir ya da tamamen iyileştirilebilir (Kurdak 1996, De Palo ve ark 2001).

2.1.10. Büyüme hormonu fazlalığı

Bir çok organ ve sistemi etkileyen GH karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmaları üzerinden büyümeyi etkileyen en önemli hormondur. Genellikle hipofiz tümörlerine bağlı olarak büyüme hormonunun aşırı salınımı sonucu gigantizm veya akromegali meydana gelir (Ayuk ve Sheppard 2006). Tümörler genç yaşlarda gelişirse, sağlıklı bireylere oranla büyüme çok hızlıdır ve tüm vücut organlarındaki büyümeler birbirleriyle uyumludur. Boyları 2-2.5 metreye kadar ulaşabilen gençlerin vücutlarında herhangi bir anatomik bozukluk görülmez (Yılmaz 1999, Kalaycıoğlu ve ark 2000).

Hipofiz tümörleri gençlerin aksine, erginlerde ortaya çıkarsa daha çok alın, burun, elmacık kemikleri, eller ve ayaklar gibi organlarda ileri derecede genişleme ve büyümelerle karakterize akromegali ortaya çıkar (Kalaycıoğlu ve ark 2000, Kopchick ve ark 2002, Ayuk ve Sheppard 2006).

2.1.11. Büyüme hormonu ve spor

Güçlü bir anabolizan olan büyüme hormonu vücudun tüm sistemlerini etkiler ve kasların gelişmesinde de önemli bir rolü vardır. Hipofizden GH salınımını uyku, egzersiz, stres gibi faktörlerin yanı sıra çeşitli amino asitler ve ilaç uygulamaları da artırır (Macintyre 1987, Jenkins 1999). Serum GH düzeyini yaş, cinsiyet, vücut kompozisyonu ve antrenman durumu etkilemektedir. Hayvan deneyleriyle cerrahi olarak oluşturulan artrofi

ve zayıflıklıklarında da, büyüme hormonu enjeksiyonlarının kas hipertrofisi meydana getirdiği gösterilmiştir. Ancak, meydana gelen hipertrofinin kas kuvvetini etkilemediği bildirilmiştir (Macintyre 1987, Jenkins 1999). Egzersizin hemostatik sistemlerin tamamını etkilemesi, egzersizin endokrin sistem üzerindeki etkilerinin de incelenmesine ilgiyi artırmaktadır. Sporcular kas gelişiminin stimülasyonunu özellikle egzersizlerle sağlamaya çalışırlar. Kas gelişimi için bir başka deyişle protein biyosentezi için de yeterli miktarlarda amino asitlerin hazır tutulması zorunludur. Canlı vücudunda protein sentezi ve canlının büyümesi temelde somatotrop hat adı verilen GHRF, GH, IGF gibi hormonlardan oluşan hatta gerçekleştiğinden egzersizin bu hatta yer alan hormonlar üzerindeki etkileri daha da ilgi çekici bir hale gelmiştir (Galbo 1985, Flanagan ve ark 1997).

Triatloncularda 1 saatlik yorucu bisiklet ergometresi testinde, dolaşım kanında GH düzeylerinin yükselmesi, bisiklet sporu yapan sporcularda idrarla atılan GH ve IGF düzeylerinin yükselmesi, egzersizlerin somatotrop hat üzerindeki etkilerinin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ancak, bu etkilerin tam olarak ortaya konulabilmesi için yapılan egzersizlerin tipi, yoğunluğu, süresi ve sporcuların daha önceki antrenman durumları gibi bazı kriterin standardize edilmesinin zorunlu olduğu, ayrıca ön hazırlık evresi geçirmeden egzersizlere başlayan bireylerde gelişen strese bağımlı olarak kan büyüme hormonu düzeyinde ortaya çıkan ileri dereceli salınımlar nedeniyle ön hazırlık evrelerinin gerekli olduğu öne sürülmektedir (Galbo1985, Flanagan ve ark 1997). Doğal olarak bu yöndeki ilk çalışmalar da somatotrop hattın temel üyesi GH üzerinde yürütülmüş, egzersizlerden sonra GH düzeylerinin yükselmesini, idrarla atılan GH miktarının artışının izlediği saptanmıştır. Ancak, bu olgunun doğrudan egzersiz etkisinden köken alamayabileceği de vurgulanmıştır (Flanagan ve ark 1997, De Palo ve ark 1998).

Nguayen ve ark (1998) kan GH, IGF-1 ve IGFBP düzeyleri üzerine egzersiz tipinin de etkili olabileceğini düşünmüşler ve en büyük etkilerin sporcuyu iyice yoracak şekilde yürütülen bisiklet ergometresi antrenmanları sırasında ortaya çıkarken, kayakçılarda ve futbolcularda yaptırılan antrenmanların düzeyleri üzerinde fazla etkili olmadığını bulmuşlardır (Nguayen ve ark 1998). Keza egzersizlerin akut etkileri olarak GH ve GHBP düzeyleri yükselirken, IGF-1 ve IGFBP düzeylerinde akut bir değişim gözlenememiş ve bu etkilerin incelenebilmesi için uzun süreli araştırmaların gerektiği vurgulanmıştır (Zancanato ve ark 1994, Willis ve ark 1997).

Wideman ve ark (1999) egzersizlerin somatotrop hat üzerindeki etkilerinin cinsiyete göre değişimlerini incelemişler ve aerobik egzersiz sırasında maksimal kan GH düzeylerine ulaşılabilmesi için gereken sürenin erkeklerde kadınlardan daha uzun olduğunu (erkeklerde 32 dakika, kadınlarda 24 dakika), ancak erişilen maksimal GH konsantrasyonu yönünden kadınlarla erkekler arasında fark olmadığını saptamışlardır. Uzun süreli egzersizlerin somatotrop hat üzerindeki etkilerini daha detaylı bir şekilde inceleyen Wallace ve ark (1999) kandaki total GH, GHBP, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri artarken, serbest IGF-1 konsantrasyonlarında bir değişim görülmediğini, IGFBP-1 düzeylerinin bireysel değişkenlik gösterdiğini, özellikle tüm parametrelerin egzersizlerden sonra yükseldiğini saptamışlardır.

2.1.12. Büyüme hormonunun illegal kullanımı

Dünya Anti Doping Ajansına (WADA) göre 1989 yılından bu yana yasaklanan maddeler içerisinde peptid hormonlar da bulunmaktadır. Bu hormonların kullanımı doping kontrolünde çok ağır bir problem oluşturmaktadır. Gen teknolojisi ile üretilen protein hormonların amino asit sekansları ve konformasyonları endojen üretilen hormonla aynı olduğundan, bu tür hormonların eksojen kullanımının belirlenmesinde büyük güçlüklerle karşılaşılabilir. Doping amacıyla kullanılan protein hormonların en önemlilerini GH, eritropoetin ve IGF-1 oluşturmaktadır (Fryburg ve ark 1995).

Eksojen GH, karaciğerde IGF ve IGFBP biyosentezinin stimülasyonu üzerinden bir yandan protein biyosentezini aktive ederken, diğer yandan yağ depolarından yağların hidroliziyle serbest yağ asitleri halinde kana verilmesiyle serbest yağ asitlerinin enerji üretiminde kullanımının stimüle ederek, kas gelişiminin hızlandırması, ovaryum ve testis aktivitesinin yükseltilmesi ve yaşlanmanın geciktirilmesini sağladığından, GH ve GH'nın indirekt etkilerine aracılık eden IGF-1'in sporcularda performansın yükselmesi amacıyla kullanımını aktüel hale getirmiştir. Ayrıca diğer doping maddelerinin kullanıldığı hallerde kullanımların saptanması için yöntemlerin geliştirilmiş olmasına karşın, endojen hormonla aynı yapıya sahip olan eksojen protein hormonların vücut sıvılarında birbirlerinden ayrılanamaması, bu tür hormonların doping amacıyla kullanımında daha çekici hale getirmektedir (Kicman ve ark 1997, Hashimoto ve ark 2000).

Günümüzde GH ve IGF-1, rekombinant teknolojisi ile çok miktarda ve çok daha ucuz bir maliyetle üretilbildiğinden, bunların farklı amaçlarla kullanılmaları cazip hale gelmiş olmakla birlikte dünya şampiyonalarında yarışan atletlerce yüksek dozda kullanmaları ya da spor hekimlerinin aşırı doz uygulamaları sonucu bir çok yan etkiler de ortaya çıkabilmektedir. Örneğin vücut geliştirme sporu yapanlarda ölümlerle karşılaşılabilir. Büyüme hormonu kullanılması hallerinde gelişen en önemli yan etkilerden birisi kasların yanı sıra iç organlarda da büyümelerin görülmesidir. Büyüme hormonu kullanan sporcularda burun ve çenede büyüme, alında şişme ve kulaklarda büyüme görülebilir. Ayrıca iç organların büyümesi, kalp damar hastalıklarının oluşma riskini de artırmaktadır (Kurdak 1996). Keza büyüme hormonun fazla salınımının kalp duvarında bozukluklara yol açtığı bilinmektedir (Bondanelli ve ark 2005). Bir başka önemli tehlike de insan beyninden kazanılan büyüme hormonunun kullanımı ile Creutzfeld-Jacob hastalığının bulaşma riskidir (Croes ve ark 2002).

Büyüme hormonunun doping amacıyla kullanımına verilebilecek en iyi örneği 100 metre engelli koşucusu Alman bayan atlet Birigit Wolf-Homman'ın 1996 Atlanta olimpiyatları öncesi kendisine bilgi verilmeksizin bir somatotropin preparatı ile tedavi edilmesi oluşturmaktadır (Berlin Morgenpost 1997).

2.2. Testesteron

Erkeklerin yapı ve davranışları üzerine etkiyen androjenler isminden erkeklik oluşumunda görev alan tüm hormonlar anlaşılır. Steroid yapıdaki androjenlerden testislerin leydighücrelerinde üretilen testesteronun yanı sıra androsteron ve dehidroizoandrosteron önemlidir. Testislerin sertoli hücrelerinde üretilen protein yapısındaki inhibin ise steroid yapıda olmayan bir başka androjendir (Litwork ve Schmit 2002, Bagatell ve Bremner 2003). Testesteronun temel karbon iskeletini oluşturan siklopentano perhidro fenantren (steran) halkası A, B, C, ile gösterilen üç benzol halkası ile D ile gösterilen siklopentan halkasına sahiptir. Steran halkalarına keto ve alkil grupları ile H atomu eklenerek ya da çift bağların oluşturulmasıyla çeşitli steroid hormonlar sentezlenebilmektedir. Bunlardan birisi de testesterondur (Yılmaz 1999, Yesalis ve ark 2000).

Başlıca üretim yerlerini testislerin oluşturduğu steroid yapıdaki androjenler böbrek üstü bezi kabuğu, ovaryumlar ve plasentada da az miktarda da üretilmektedir. Testesteron'un % 95'i testisin leydig (intertisyel) hücrelerinde, % 5'i ise adrenal kortekste sentezlenir. Kadınlarda ise testesteron büyük oranda adrenal kortekste, daha az olmak üzere overlerde ve plasentada sentezlenir. Vücutta testesteron ana kaynağını dolaşımdaki plazma lipoproteinlerinin oluşturduğu (LDL), ancak tüm vücut hücrelerinde de sentezlenebilen kolesterolden sentezlenir (Kraemer ve ark 2001, Zitzmann ve Nieschlag 2001, Sevin ve ark 2005, Gümüşel ve Kandilci 2005).

2.2.1. Testesteronun yapısı

Steroid hormonlar içerisinde yer alan androjenlerden (testesteron ve 5 α -dihidrotestesteron) testesteron sistematik ismi 17, β -hidroksi-4-androsten-3-on olarak verilir. Dolaşım kanındaki temel androjen olan testesteron gelişimini tamamlamış testis hacminin yaklaşık % 5'ini oluşturan intertisyel kompartman içinde yerleşik sayıları 500 milyona kadar ulaşan leydig hücrelerinde bir dizi enzimatik reaksiyonla kolesterolden sentezlenir (Sevin ve ark 2005).

İnsan fetal testisinde gebeliğin altıncı haftasında başlayan erken dönem testesteron biyosentezi ve testesteron biyosentezi için leydig hücrelerinin farklılaşması LH'den bağımsızdır (El-Gehani ve ark 1998, O'Shaughnessy ve ark 1998). Testis gelişimi sırasındaki testesteron üretimi hipofiz tarafından üretilen Luteinize edici hormon (LH)'nin etkisi altına girer. Luteinize edici hormonun sentez ve salınımı gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) aracılığı ile hipotalamusun kontrolü altındadır ve testesteron tarafından bir negatif geri besleme (feedback) mekanizması ile inhibe edilir. Kolesterolden testesteron biyosentezi, birbirini izleyen birkaç aşamada gerçekleştirilir. Bu aşamaların ilkinde kolesterolün steroidojenik akut regülatör protein tarafından dış mitokondrium membranından iç mitokondrium membranına transferi ve P450_{scc} enzimi tarafından gerçekleştirilen kolesterolden yan zincirin koparılmasıyla pregnenolon'un sentezlenmesidir. Pregnenolon sentezi ile sonuçlanan bu dönüşüm testesteron biyosentezinde hız belirleyici aşamayı oluşturur. İzleyen aşamalarda 3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz, 17 α -hidroksilaz, C 17,20-lyaz ve 17 β -hidroksi steroid dehidrogenaz gibi bazı enzimler görev yapar. Kadında da esas androjen testesteron olup adrenal korteks ve korpus luteumda benzer yolla sentezlenir. Testesteron'un öncül maddeleri olan androstenedion ve dehidroepiandrosteron

zayıf androjenlerdir. Tüm yaşam boyunca erkekte salıverilen testesteron miktarı kadındakinden daha fazladır (Bagatell ve Bremner 2003, Sevin ve ark 2005).

Uterusta gelişmekte olan fetusun testisleri ilk trimesterde (gebeliğin altıncı haftasında) erkeğin cinsel farklılaşmasında esas faktör olan testesteron salınımına başlar. Puberte sırasında, 12-17 yaşları arasında erkekte serum testesteron konsantrasyonları kadına göre çok daha fazla artar. Ergenliğin başlarında erkeklerde 5-7 ng/ml düzeyinde bulunan serum testesteron konsantrasyonları, kadınlarda sadece 0.3-0.5 ng/ml kadardır. Erkekte testesteron konsantrasyonunun yüksek olması pubertede erkeği kadından ayıran bilinen bazı özelliklerin gelişmesini sağlar. Yaş ilerledikçe erkekte serum testesteron konsantrasyonu kademeli olarak azalır. Bu azalma erkekte yaşlanma ile ilgili diğer etkilere katkıda bulunur. Erkekte günde yaklaşık 8 mg testesteron üretilir. Testislerde androjenik etkinliği zayıf androstenedion ve dehidroepiandrosteron'un yanı sıra, güçlü bir androjen olan dihidrotestesteronu da düşük miktarlarda sentezlenirken, biyosentez ara ürünlerinden pregnenolon, progesteron ve bunların hidroksillenmiş türevlerinin küçük miktarları kana ulaşabilir. Testesteron plazma proteinlerine bağlanarak taşındığından, kan konsantrasyonları sudaki çözünürlüğünden daha fazladır. Kana verilen testesteron büyük oranda seks hormonu bağlayıcı globüline (SHBG), diğer adıyla testesteron bağlayıcı globüline (TeBG) bağlanarak taşınır. SHBG bir tek androjen bağlanma yeri olan 95 kD'luk dimerik bir glikoproteindir ve testisteki androjen bağlayıcı proteine özdeştir. Seks hormonu bağlayıcı globülin karaciğer tarafından salgılandığından dolaşımdaki düzeyleri seks steroidleri dahil oral yolla alınan ilaçların karaciğerdeki ilk geçişlerinden etkilenir (Bagatell ve Bremner 1996, Griffin ve Wilson 1998).

Dolaşımdaki TeBG konsantrasyonları ve buna bağlı olarak testesteron konsantrasyonları, oral yolla verilen ve yüksek dozda parenteral uygulanan hormonların yaptığı gibi, karaciğerdeki suprafizyolojik hormon konsantrasyonları tarafından karakteristik olarak azaltılır (androjenler, glukokortikoidler) veya artırılır (estrojenler, tiroksin). Aksine, endojen seks steroidleri veya fizyolojik hormon konsantrasyonunu sürdürmek üzere yapılan parenteral ve diğer uygulamalar (transdermal, depo implantlar) TeBG düzeylerini çok az etkilerler. Dolaşımdaki SHBG düzeylerini etkileyen diğer faktörler arasında TeBG düzeylerini yükselten akut veya kronik karaciğer hastalığı ve androjen eksikliği, düşürücü yönde etki eden obezite, protein kaybı ve genetik TeBG eksikliği sayılabilir. Fizyolojik koşullarda dolaşımdaki testesteron'un % 60-70'i SHBG'ye,

kalan büyük bölümü ise düşük afinite ile albümin, α -1-asit glikoprotein ve transkortin taşıyıcı proteinlere bağlanır, Sadece % 1-2'lik bir bölümü serbest halde bulunur. Serbest hormon hipotezi uyarınca, proteine bağlı olmayan serbest testesteron fraksiyonu, biyolojik yararlanımı daha fazla olan gevşek bağlı fraksiyon ile birlikte en yüksek biyolojik aktiviteyi gösterir. Ancak, serbest ve/veya biyolojik yararlanımı yüksek fraksiyonlar sadece biyoaktiviteyi gösterecekleri yerlere değil, yıkılıma uğrayacakları yerlere daha fazla girerler (Sevin ve ark 2005).

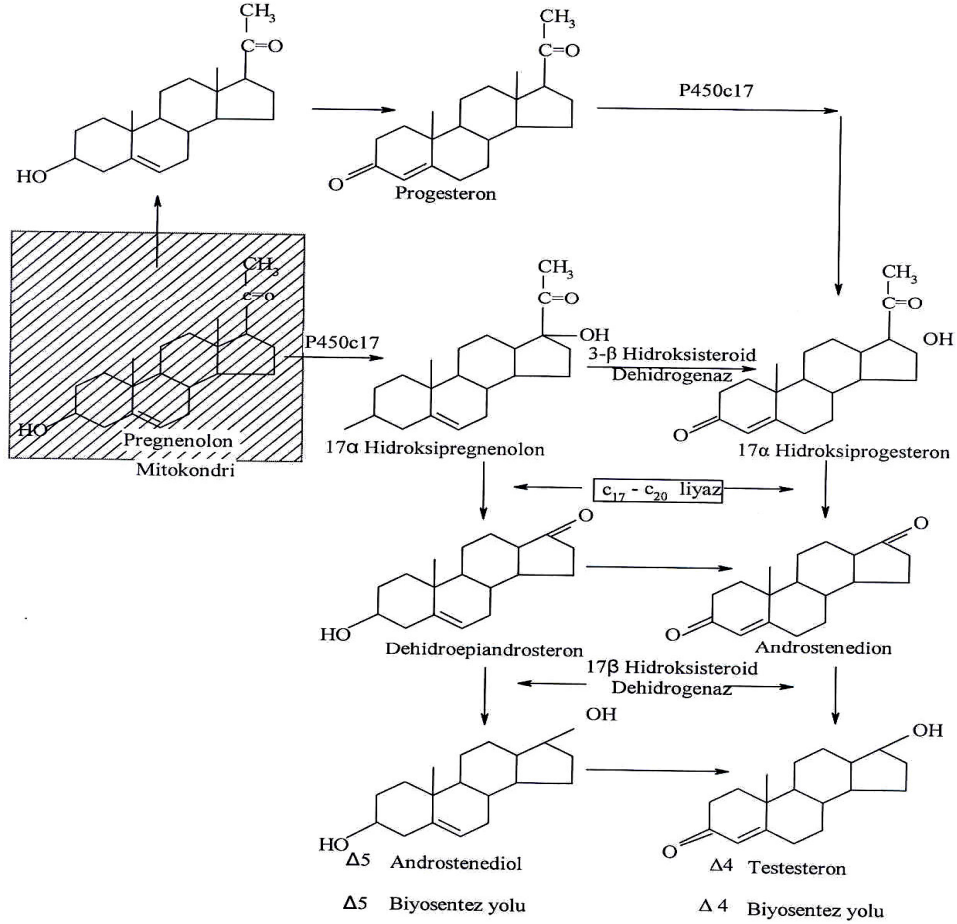
Dolaşımdaki testesteron düzeyleri saatlik veya diurnal (gün içi) değişimler gösterir. Genç erkeklerde gün içi testesteron düzeyi sabahları maksimal düzeye çıkarken, öğleden sonra en düşük düzeye iner. Bu gün içi salgılanma düzeni bazı yaşlı erkeklerde dolaşımdaki TeBG düzeylerinin artması, testesteron salgısının azalması ve/veya nöroendokrin bozukluklar nedeniyle değişikliğe uğrar (Veldhuis 2000).

2.2.2. Testesteronun biyosentezi

Hipofiz'den salgılanan Luteinize edici hormon (LH) ya da insan koryonik gonadotropini (hCG) leydig hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve testesteron üretimini düzenler. Plazma LH düzeyleri de pulsatil bir şekilde gün içi ritim gösterir. Leydig hücrelerinde sentezlenen testesteron, seminifer tubüllerin içine ve dolaşıma salgılanır. Dolaşımdaki testesteron feed-back mekanizması üzerinden hipotalamus'dan gonadotropin salgılatıcı hormon'un (GnRH) salgılanma sıklığını azaltır; bir başka deyişle gonadotropinlerin salınımı engellenir (Litwork ve Schmit 2002, Gümüşel ve Kandilci 2005).

Testisteki leydig hücrelerinin özel zar reseptörlerine LH'nun bağlanması testesteron biyosentezinin stimülasyonuna yol açar. Diğer steroid hormon üreten hücrelerde olduğu gibi, leydig hücreleri de çok büyük miktarda endoplazmik retikulum, sayısız yağ damlacığı ve çok sayıda mitokondrium içerirler. Bir protein kinaz üzerinden aktarılan bir etki ile kolesterolün pregnenolona dönüşümü ve bunu izleyerek iki yol üzerinden oluşan androjen sentezi stimüle edilir. Pregnenolondan androjenlerin üretimi amacıyla bir C17, 20 lize sayesinde yan zincir koparılır. Enzim 17- α -hidroksi pregnenolon üzerinden dehidroepiandrosteron (DHA) ya da 17- α -hidroksi progesteron üzerinden androstendion oluşturur. Androstendionun 17 keto grubunun redüksiyonu ile de testesteron sentezlenir. Dehidroepiandrosteron (DHA) 5 androstendiole dehidre edilir ve

bunu izleyen dehidrogenaz-izomeraz kompleksinin etkisiyle testesterona dönüştürülür. Böbrek üstü bezinde de hemen hemen benzer bir enzim donanımı bulunduğundan böbrek üstü bezinde de androjenler sentezlenebilir. Böbrek üstü bezi kabuğunda sentezlenen dehidroepiandrosteron sülfatize edilir, plazmaya verilir ve testislere ulaştıktan sonra burada testesteron ön maddesi olarak kullanılır (Löffler ve Petrides 1988, Serpek 2002, Bhogavan 2002) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Testesteron biyosentezi (Löffler ve Petrides 1988).

Aromataz içeren dokularda testesteron östradiole dönüştürülerek doku içinde etkisini gösterir ya da kan yoluyla hedef organ ve hücrelerine ulaşır. Androjenik steroidlerin aksine östrojenin inaktivasyon yeri karaciğer olduğundan karaciğere transfer olana kadar sirkülasyonda dolaşır. Testesteron karaciğer ve böbrekte inaktive olur. Sirkülasyondaki

testesteronun yaklaşık % 50'si karaciğere alınarak 17 keto steroidlere (etiocholone, androsteron ve epiandrosteron) dönüştürüldükten sonra glukouronitler şeklinde atılır (Kierszenbaum 1994).

Testesteronun bir epimeri epitestesteron (17 α -hidroksi testesteron) testislerde üretilir, üretilen epitestesteron miktarı idrarla atılan testesteron miktarına eşittir (testesteron: epitestesteron ~ 1:1) dir. Epitestesteron biyolojik olarak inaktiftir. Fakat bir metabolit değildir. Sadece gonadlar tarafından üretildiğine inanılır. Bu yüzden gonadal steroid markeri olarak kullanılır. Bayanlarda testesteron:epitestesteron oranı 1:1'dir. Üriner testesteron:epitestesteron oranı 1:1 olduğu için sporcular tarafından doping kontrolünde bu oranlar kullanılır (Wilson 1988, Bagatell ve Bremner 1996)

2.2.3. Testesteronun salınımı

Yetişkin bir erkekte 4-12 mg (ortalama 7 mg) günlük testesteron üretilirken, böbrek üstü bezindeki oluşumu 0.2 mg/gün kadardır. Testesteron salınımı ritmik değil, bilakis aralıklarla gerçekleştirilir (Löffler ve Petrides 1988, Serpek 2002).

Erkeklerde puberta ani ve uzun süreli testesteron üretimi ile başlar. Bu olay, henüz tam olarak anlaşılmamış bir dizi hormonal değişikliği başlatırken, hipotalamus ile hipofiz bezinin bu aşamalarda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Hipotalamustan salınan GnRH, hipofizer gonadotropinlerden olan FSH ve LH üretimini ve salınımını artırır. Hipofizden kana verilen FSH ve LH testis ve seminifer tüpler üzerine etki ederek, spermatogenez ile testesteron yapımı ve salınımını uyarırlar. Puberta öncesinde günlük 0.25 mg/gün düzeyindeki testesteron üretimi pubertada 11 mg/gün'e kadar yükselir. Belirli bir plazma konsantrasyonuna ulaşıldığında da testesteronun feedback etkisiyle gonadotropinlerin salınımı baskılanır (Yesalis 1993, Griffin ve Wilson 1998).

Serum testesteronun sirkadiyanem ritminin belirlenmesi amacıyla tükürükte yürütülen çalışmalarda testesteronun konsantrasyonun en yüksek sabah, en düşük akşam olduğu gözlenirken (Kraemer ve ark 2001) alınan gıdalarında plazma konsantrasyonlarını etkilediği, fazla yağlı yiyeceklerden sonra total testesteron ve serbest testesteron seviyelerinde önemli düşüşler meydana gelirken (Volek ve ark 2001), bir haftalık bir periyotta yetersiz karbonhidratla beslenmenin düzeyler üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır (Volek ve ark 2002).

2.2.4. Testesteronun kanda taşınması

Testesteron plazmada ya TeBG bağlı (% 44) ya serbest testesterona (% 2) ya da esas olarak albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlı (% 54) olarak bulunur. Yetişkin bir erkekteki testesteron bağlı globülinin düzeyi ~ 25 nM, normal testesteron seviyesi ~22nM kadardır ve testesteron bağlayıcı globülin düzeylerindeki azalış dokuların kullanabileceği testesteron düzeylerini artırırken, artış dokuların kullanımına sunulan testesteron düzeylerini azaltmaktadır (Griffin ve Wilson 1998, Bagatell ve Bremner 1996).

2.2.5. Testesteronun etki mekanizması

Androjenlerin etkisinin temel mekanizması transkripsiyon üzerindedir ve kan yoluyla hedef hücreye ulaşan androjenler apolar yapıda molekül olduklarından hücre zarını doğrudan geçerek hedef hücrelerin (testis, iskelet kası, karaciğer gibi) sitoplazmalarında bulunan, steroid reseptörleri süper familyasından, suda çözünen androjen reseptörüne bağlanır ve reseptör-hormon kompleksinde oluşan bir yapısal değişimle bir transkripsiyon faktörü olarak fonksiyon yapması sağlanır. Hormon-reseptör kompleksinin şekillenmesini izleyerek aktive olan reseptör-hormon nükleusa taşınır, kromatin üzerindeki belirli bir bölgeye bağlanır. Bağlandığı bölgenin seçimi ve etkinin gösterilmesi, spesifik reseptörü ile ilişkilidir. Hayatın değişik safhalarında bir hormonun farklı etkiler ortaya çıkartabilmesi veya farklı hücrelerde farklı etkilere sahip olabilmesinin, hormon-reseptör kompleksinin farklı programlanabilmesinden kaynaklandığı sanılmaktadır (Kalaycıoğlu ve ark 2000, Bhogavan 2002, Gümüşel ve Kandilci 2005).

2.2.6. Testesteronun biyolojik etkileri

Androjen hormonların biyolojik etkileri reproduktif ve reproduktif olmayan anabolik etkiler olmak üzere ikiye ayrılabilir (Potteiger ve Stilger 1994). Androjenler, plazma TeBG düzeyini azaltarak dokular tarafından kullanılmayan TeBG'ye bağlı testesteron düzeyinin düşmesiyle sirkülasyondaki testesteronun dokulara geçişini hızlandırırlar. Ayrıca androjenler, hepatik proteinlerden fibrinojen ve transferin sentezini baskımlarken, haptogloblin, α -1 antitripsinin ve hepatik trigliserit lipaz sentezini uyarırlar. Anabolik steroidler etkilerini sitozolik androjen reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Anabolik steroidlere yanıt olarak nöro endokrin sistemin LH ve FSH salınımını azaltması sonucu leydig ve sertoli hücrelerinin fonksiyonlarının gerilemesini izleyerek gerileyen endojen

testesteron sentezindeki düşme spermatogenezisi de yavaşlatır. Aşırı anabolik steroid uygulamaları, testislerde artrofi ve sperm sayısında azalma ile sonuçlanmaktadır. Oral yolla alınan androjenik steroidlerin çoğu, steroidlerin karaciğerde inaktivasyonunu engelleyen bir 17 α -akıl grubu içerirler. Bu tip steroidlerin uzun süreli kullanımı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklardan hepatik karsinoma kadar ilerleyebilen bozukluklara yol açar (Muscatelli ve ark 1994, Bagatell ve Bremner 2003).

Hedef dokular 5- α -redüktaz içermiyorsa testesteron doğrudan androjen reseptörlerine bağlanarak testesteron reseptör kompleksini oluştur ve oluşan kompleksin belirli DNA bölgelerine yerleşerek androjene bağımlı genlerin transkripsiyonunu uyarmasıyla androjen yanıtı gelişir. Testesteron karaciğerde modifiye olarak hormonal aktivitede önemli olan 17 β hidroksil grubunun oksidasyonu ile 17 keto türevine, A halkasındaki Δ^4 ün doyurulması ile androsteron türevi ve 3 keto grubu indirgenerek 3 α -hidroksilat türevine dönüştürülür. Beş α -redüktaz enzimi içeren hedef dokularda testesteron etkisi testesterondan daha güçlü dihidrotestesterona (DHT) dönüştürülür. DHT'de androjenik bir yanıtı gerçekleştiren androjen reseptörü-androjen yanıt etmeni mekanizması sistemini aktive eder. Androjen görevini tamamladıktan sonra reseptöründen ayrılır, hidroksilat metabolitleri olan 3 α -andrositendiol ya da 3 β androstendiole indirgendikten sonra glukuronik asitle konjuge edilerek renal yoldan atılır (Griffin ve Wilson 1998, Bhogavan 2002).

Testesteronun ve dihidrotestesteronun 17 α -hidroksil grubu androjenik aktivite için gereklidir. Testesteron enanthate ve fluoxymsteron'a 17 α -hidroksil grubu korunarak A halkasındaki substitüsyon, steroidlerin androjenik gücünü azaltırken anabolik gücünü artırırlar (Khovidhunkit ve Shoback 1999).

Tüm iskelet kasları, yüksek konsantrasyonda androjen reseptörleri içermelerine karşın, 5- α -redüktaz enzimi içermezler. Androjen reseptör içerikleri yüksek olduğundan insanlarda androjenlere en iyi yanıt verebilen iskelet kasları pektoral ve omuz bölgesindeki kaslardır. Anabolik steroidlerin iskelet kaslarındaki etkinliğini anabolik steroid-reseptör kompleksinin sayısı belirler. Yetişkin erkeklerde, dokuların çoğundaki androjen, reseptörlerine bağlı olduğundan plazma androjen düzeyinin yükseltilmesinin kas gelişimine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Horwîtz 1992, Jameson ve Hollenberg 1993, Bagatell ve Bremner 2003).

Erkeklerin birincil ve ikincil seksüel karakterinin gelişmesini stimüle eden, anabolik etkileri ile karakterize testesteron (Potteiger ve Stilger 1994) ve dihidrotestesteron aynı androjen reseptörleri ile birleşebildiklerinden her ikisi de aynı etkiyi gösterebilmektedirler. Ancak fizyolojik koşullarda dokulardaki 5 α -redüktaz enziminin varlığında testesteronun dihidroksitesterona dönüşebildiğinden, dokularda testesteron aktivitesinin ortaya çıkışı bu enzimce kontrol edilir. Tedavi amacıyla her hangi bir steroid canlı vücuduna verildiğinde anabolik ve androjenik yanıtlarda ortaya çıkacaktır (Wilson 1988, Wilson ve ark 1993, Swain ve ark 1998).

Testesteron, nefronların proksimal tubullerini etkileyerek K⁺, Na⁺ Cl⁻, geri emiliminde, eritropoeziste ve kan hacminin artışında da rol oynar. Sporcularda sentetik androjen uygulaması sonucu ortaya çıkan ağırlık kazancının kan hacminin artışından ileri geldiği bildirilmiştir. Androjenler eritropoetin sentezini artırır. Hemotokrit düzeyini yükseltir, abdominal bölgede yağ depolanmasını ve vücudun üst kısmında yağlanmayı artırır (Griffin ve Wilson 1998, Bagatell ve Bremner 2003).

Androjenler büyüme hormonu salınımını etkileyerek dolaylı yoldan iskelet gelişimini ve olgunlaşmasını sağlarlar. Ergenlik döneminde androjen düzeylerinde meydana gelen artış GH salınımını uyarak uzun kemiklerin epifizlerinin gelişimini hızlandırır ve boy uzamasını maksimal düzeye çıkarır. Androjenler aynı zamanda ossifikasyon ve kemik kitlesinin artışını da hızlandırırlar (Yesalis 2000).

Testesteron sentezinin yokluğuna hipogonadizm denir. Bu olay buluş çağından önce görülecek olursa ikincil cinsiyet karakterleri gelişmez ve olay erişkin dönemde görülecek olursa bu karakterlerin çoğu geriler. Birincil hipogonadizm testisi farklı etkileyen olaylara bağlıdır ve testis yetmezliğine neden olurken ikincil hipogonadizm gonadotropinlerin kusurlu salgılanmasına bağlıdır ve testesteron biyosentezinde karşılaşılan en az 5 ayrı kalıtsal kusurun varlığı da kanıtlanmıştır (Granner 1998).

Androjenler pubertesi gecikmiş erkek çocuklarda büyümeyi uyarmak amacıyla kullanılırlar. Dikkatli kullanıldıklarında çocukların boyları normal erişkinlerin boylarına ulaşır. Ancak uygulanan tedavide aşırıya kaçılırsa, büyümenin aşırı hızlanmasına bağlı olarak kemik epifizleri erken kapandığından normal boylara ulaşamaz (Sevin ve ark 2005).

Yaşın ilerlemesiyle anabolik-androjenik etkili hormonlarda, bir başka deyişle testesteron ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerinde ortaya çıkan azalmalar vücut kompozisyonunda, fiziksel fonksiyonlarda ve libidoda düşmelerle karakterize hipogonadizme yol açmaktadır. Hormon konsantrasyonlarının yükseltilmesi ya da eksojen testesteron uygulamaları yaşlılarda bu tür etkileri gidererek yaşam kalitesini yükseltebilmektedir (Vermulen 2000, 2002, Gooren 2003, Bagatell ve Bremner 2003).

2.2.6. Testesteron ve spor

Temelde hem büyümeyi hem de virilizasyonu uyarıcı etkilere sahip olan androjenlerin primer terapötik kullanımları hormon replasman tedavisi oluştururken, bilinen anabolik etkilerinden nedeniyle sporcularda kas yapısının ve buna bağlı olarak performansın artırılması amacıyla illegal olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Gümüşel ve Kandilci 2005).

Kastre edilmiş erkek sıçanlarda serbest reseptör sayısının daha fazla olduğu ve bu sıçanların, dış kaynaklı anabolik steroidlere karşı daha duyarlı oldukları belirlenmiş, bu olgunun kadınlar içinde geçerli olduğu ve kadınların anabolik steroidlere karşı erkeklerden daha duyarlı oldukları ileri sürülmüştür (Kurdak 1996, Pope ve ark 2000, Yesalis 2000). Deney hayvanlarına aşırı yük uygulanmasının kaslardaki anabolik steroid reseptörlerinin sayısını artırdığı belirlenmiş bu verilerden hareket edilerek insanlarda kuvvet artırımı amacıyla uygulanacak steroid küründen önce yoğun antrenman ve aşırı yüklenme yapılarak, iskelet kasındaki reseptör sayısının arttırmasının daha yararlı olacağı bildirilmiş (Kurdak 1996), ancak hipertrofiye olmuş kaslarda beklenen reseptör sayısı artışına ulaşılamaması yanı sıra anabolik steroidlerin kullanımında sağlanan yararları ölçmede kullanılan maksimal istemli izometrik kontraksiyon yönteminde değişik spor dallarındaki gerçek performansı gösterdiğine ilişkin kesin veriler de bulunmamaktadır (Wilson 1988, Griggs ve ark 1989, Yesalis ve ark 1993).

Testesteron karaciğerde inaktive edilerek atılır. Egzersizler sırasında karaciğere giden kan akımı azalacağından, testesteron inaktivasyonu ve atılımı da azalır ve egzersizlerde kan testesteron düzeylerinde geçici yükselmeler görülebilir (Caudox-Hodson ve ark 1985).

Fiziksel ve mental stres sonucu gelişen testesteron düzeylerindeki düşmelere hipofizin yanıt veremediği bildirilmiş (Zitzmann ve Nieschlag 2001), bu durum ağır dayanıklılık antrenmanlarından sonra bazı sporcularda serum testesteron düzeylerinde düşmeler görülürken, LH ve FSH düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmaması ile kanıtlanmıştır (Wheeler ve ark 1991).

Kan testesteron düzeyleri geri etki mekanizması üzerinden kendi üretim ve salınımını kontrol ettiğinden, eksojen anabolik steroid kullanımının endojen testesteron üretimi kapasitesini azalttığı öne sürülmüş ve bu tezin doğruluğu anabolik steroid kullanmayı bırakan sporcularda testesteron üretiminin normalin altında kalması, kortizolün katabolik etkisindeki artışa bağlı olarak kasların zayıflaması ve kuvvette azalma meydana gelmesi gibi bulgularla desteklenmiştir (Fahey 1998).

Testesteronun değişik yetmezliklerin tedavilerinde kullanılacak dozları endikasyonlarda farmakolojik etkileri oluşturan dozlardır. Ancak sporcuların kas gelişimi ve performansın yükseltilmesi amacıyla kullandıkları doz çok daha yüksek olabilmektedir (Kurdak 1996, Kuhn 2002).

Spesifik genlerin transkripsiyonlarını belirli enzim proteinlerine özgü mRNA'ların artan miktarlarda transkripsiyonları üzerinden enzimlerin artan miktarlarda üretimleriyle bir yandan protein biyosentezini uyarırlarken, diğer yandan protein yıkılımını da engellerler ve protein anabolizan etki gelişir. Bu nitelikleriyle steroid hormonlar özellikle halterciler gibi ağır dayanıklılık antrenmanları yapan sporcularda kullanım alanı bulurlar ve bu tür sporcularda ağır dayanıklılık antrenmanları sayesinde steroid reseptörlerinin sayılarındaki artışla steroidlerin etkilerinin daha da güçlendiği ortaya konmuştur (Fahey 1998).

Anabolik steroidlerin parenteral yoldan kullanımı, erkeklerdeki adolesan evre ile büyümenin geri kalan dönemlerinde hipogonadizme bağlı olarak gelişen hormon yetersizliğinin bastırılması ve büyümenin hızlandırılması amacıyla kullanılması yanı sıra aplastik anemi, myelofibrozis, böbrek hastalıklarına bağlı anemilerin tedavisinde eritropoezi uyarmak amacıyla ya da ilerlemiş osteoporozda da kullanılmaktadır. Ayrıca etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte anti östrogenik etkileri üzerinden göğüs kanserlerinin sağaltımında da yararlı bir şekilde kullanılabildikleri yazılmaktadır (Gümüşel ve Kandilci 2005). Keza androjenler negatif azot dengesi ile seyreden bazı hallerde (ağır yaralanmalar, ameliyatlara, yatalak hastalar ve AİDS vb) diyet ve egzersiz programlarına destek olarak kullanılırken (Gümüşel ve Kandilci 2005, Sevin ve ark 2005), otozomal dominant kalıtsal bir cilt hastalığı olan aneoneurotik ödemin tedavisinde oral preparatlarından yararlanılmaktadır (Yesalis ve ark 2000).

2.2.7. Testesteronun illegal kullanımı

İllegal olarak kullanılan testesteronun sentetik türevleri olan anabolik steroidlerin (Potteiger ve Stilger 1994, Powers 2002, Evans 2004) anabolik etkileri güçlendirilirken, androjenik etkileri azaltılmıştır ve oxymesteron ya da oxandrolon gibi örnekleri kuvvet ve dayanıklılığı arttırmak amacıyla sporcular tarafından kullanılmaktadır (Muscatelli ve ark 1994, Bagatell ve Bremner 2003). Günümüzde lise çağındaki öğrenciler gibi, küçük yaşlarda bile vücut yağ kitlesinin azaltılması, kuvvetin ve atletik performansın artırılması amacıyla anabolik steroid kullanımının artış eğilimi gösterdiği bildirilmektedir (Gaa ve ark 1994, Potteiger ve Stilger 1994, Powers 2002). Anabolik steroidlerin sporcular ile sporcu performansı üzerine ilişkin kesin etkileri konusundaki bilgilerde uyumsuzluklar bulunmaktadır. Ancak, anabolik steroidleri aerobik metabolizma üstüne olan etkileri ön plana alınıp yorumlandığında, bu maddelerin aerobik metabolizma ile bireyin maksimal oksijen tüketim üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığı kesin olarak tespit edilememiştir (Johnson ve ark 1972, Hervey ve ark 1976). Anabolik steroid kullanımına bağlı olarak sporcuların performansındaki iyileşmenin, saldırganlık ve motivasyonda artma, anti katabolik etki (antrenmanın yarattığı strese bağlı olarak artan glikokortikoidlerin katabolik etkisinin tersi) ve protein kullanımındaki artışa bağlı olarak meydana gelen pozitif azot dengesinden kaynaklandığı bildirilmektedir (Zitzmann ve Nieschlag 2001).

Evans (2004) son yıllarda yapılan çalışmalarına göre, fizyolojik dozlarda kısa süreli anabolik steroid kullanımlarının önemli yan etkiler oluşturmadığı halde, uzun süreli kullanımlarda çok zararlı yan etkilerinin geliştiğinin kanıtlanmasına karşın, sporcuların performanslarını sürdürmek ya da daha da artırmak amacıyla illegal kullanımdan vazgeçemediklerini vurgulamaktadır.

Anabolik steroidlerin veya prokürsörlerinin kullanımına bağlı olarak gelişen yan etkiler arasında da erkeklerde akne, saç kaybı, kalp hastalıklarında artış, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, hipertansiyon, impotans, üreme hormonlarında azalma, testikuler atrofi, jinokomasti, kadınlarda maskulinizasyon, hirsutizm, ses kalınlaşması, kilitoral hipertrofi, menstürel düzensizlik, erkek ve kadınların her ikisinde birden adolesanlar da hızlı gelişme, olgunlaşmamış epifizlerin kapanması, kas ve tendon yaralanmalarında artış, temporal bölgede saçın azalması, HDL kolesterolde azalma, LDL kolesterolde artış, kolestatik sarılık, saldırgan davranışlar, mizaç değişikliği, libido artışı veya azalması, sinirlerde gerginlik, ödem, kas spazmı gibi etkiler sayılabilir (Potteiger ve Stilger 1994, Powers 2002). Bireyin kendini iyi hissetmesiyle enerjisinin, saldırganlığın ve seksüel arzularının artması anabolik steroid kullanımından sonra meydana gelen kişilik değişiklikleri arasında sayılabilir. Kişilik değişikliklerinde kaynaklanan performans artırıcı etkinin, varsa ne şekilde olduğu da tam olarak bilinmemektedir (Haupt ve Rovere 1984). Kadınlarda kılınma ve saldırganlık artışı gibi olumsuz etkilere yol açtığından yasaklanan anabolik steroidlerin kullanımı yarışma sporlarında kullanımlarının yasaklanmış olmasının yanı sıra maskulinizan yan etkilerinin bulunması bu ilaçların kadınlar tarafından kullanımını anlamlı derecede azaltmaktadır (Yesalis 2000).

Anabolik steroidlerin profesyonel ve amatör sporcular arasındaki kullanım sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte çok yaygın bir şekilde tüketildiği sanılmaktadır. Anderson ve McKeag (1985)'in 1984 yılında Michigan üniversitesinde National College Academi Assacotion (NCAA) sporcuları üzerinde yürüttükleri bir anket çalışmasında Amerikan futbolu oynayan sporcularda % 9 olarak belirlenen steroid hormon kullanımı oranlarının basketbolcular, tenisçiler ve voleybolcularda % 4'lere gerilediğini, Tricker ve ark (1989) ise Kansas ve Missori'de kadın vücut geliştiricilerde % 10 olarak saptanan illegal steroid kullanım oranlarının erkek vücut geliştiricilerde % 54'lere kadar yükseldiğini bildirmektedirler.

Steroid kürü uygulanacak sporcularda steroid küründen önce yoğun ağırlık antrenmanlarına başlanması kas hücrelerindeki steroid reseptörlerinin sayılarını artırdığı ve steroid etkisinin daha güçlü bir şekilde ortaya çıktığı, steroid kürü sırasında alınacak proteinden zengin diyetinde artan protein biyosentezi için gerekli amino asitleri sağlayarak protein anabolizan etkinin daha güçlü bir şekilde gelişmesini sağlayacağı bildirilmektedir (Haupt ve Rovere 1984, Yesalis ve ark 1989, Yesalis 1993).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu'nda okuyan, çalışmaya gönüllü olarak katılan 65 erkek öğrencinin yazılı ve sözlü olurları alındıktan sonra öğrencilerin çalışma öncesi büyüme hormonu düzeylerinin belirlenmesi amacıyla, saat 8⁰⁰, 11⁰⁰ ve 14⁰⁰'de olmak üzere 3'er saat arayla üç kez kan örneği alınarak büyüme hormonu düzeyleri belirlenmiştir. Her birey için bu üç örneğin ortalaması alındıktan sonra altmış beş örneğin ortalama değerleri bulunmuş, ortalama değerden en düşük ve en yüksek 24'er öğrenci çalışmaya alınmıştır. Büyüme hormonu düşük ve yüksek olarak tanımlanan bu öğrenciler rasgele örnekleme yöntemiyle 12'ser öğrenci bulunan ikişer gruba ayrılmışlar, gruplardan bir tanesi kontrol, diğeri deneme grubu olarak belirlenmiştir. Deneme başladıktan sonra değişik nedenlerle bazı öğrencilerin denemeyi bırakması sonucu büyüme hormonu düzeyi düşük kontrol grubunda 9 ($\bar{x} = 1.38 \pm 0.28$ ng/ml), büyüme hormonu düzeyi düşük deneme grubunda 11 ($\bar{x} = 1.51 \pm 0.72$ ng/ml), büyüme hormonu düzeyi yüksek kontrol grubunda 11 ($\bar{x} = 2.02 \pm 0.72$ ng/ml) ve büyüme hormonu yüksek deneme grubunda 10 ($\bar{x} = 2.35 \pm 1.28$ ng/ml) olmak üzere toplam 41 öğrenci ile çalışma tamamlanmıştır (Tablo 3.1.)

Tablo 3.1. Büyüme hormonu düzeylerine göre çalışma gruplarının oluşturulması

Büyüme hormonu düzeyi düşük gruplar			
Kontrol grubu (n=9)		Deneme grubu (n=11)	
$\bar{x} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{x} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$
1.38±0.28	0.96-1.82	1.51±0.72	0.95-3.22
Büyüme hormonu düzeyi yüksek gruplar			
Kontrol grubu (n=11)		Deneme grubu (n=10)	
$\bar{x} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{x} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$
2.02±0.72	1.33-3.68	2.35±1.28	1.37-4.66

Büyüme hormonu düşük ve yüksek olan deneme gruplarındaki deneklerin sağlıklı beslenmeleri amacıyla Selçuk Üniversitesi Sağlık Kültür ve Spor Dairesi başkanlığından sağlanan yemek kartlarıyla öğle yemekleri karşılanmış ve bu grupta yer alan denekler haftada en az 3 kez maksimal ağırlık çalışmalarını 3 aylık deneme periyodu boyunca sürdürmüşlerdir. Kontrol gruplarında yer alan denekler normal derslerini sürdürmüşler, maksimal ağırlık çalışmaları gibi ek bir çalışmaya katılmamışlardır.

3.2. Deneklerin Fiziksel Özellikleri

Rasgele örnekleme yöntemiyle belirlenen gruplardaki deneklerin deneme öncesi yaşları (yıl), vücut ağırlıkları (kg), boyları (cm) ve vücut kitle indeksleri (VKİ) (kg / boy^2) arasında farklılıkların olabileceği düşünülmüş ve yapılan ölçüm ve hesaplamalar sonucu grupların değerleri arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığı saptanmıştır (Tablo 3.2.)

Tablo 3.2. Kontrol ve deneme gruplarında çalışma öncesi belirlenen fiziksel özellikler

Büyüme hormonu düzeyi düşük gruplar					
	Kontrol grubu (n=9)		Deneme grubu (n=11)		
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{\text{Min}} - X_{\text{Max}}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{\text{Min}} - X_{\text{Max}}$	p
Yaş	23.0 $\pm$ 0.4	21 - 25	23.3 $\pm$ 0.4	20 - 25	-
Boy (cm)	175.9 $\pm$ 1.7	170 - 183	174.5 $\pm$ 2.2	165 - 190	-
Kilo (kg)	69.9 $\pm$ 1.8	63 - 79	70.0 $\pm$ 2.3	57 - 80	-
VKİ (kg / boy^2)	22.6 $\pm$ 0.4	20.9 - 24.38	23.0 $\pm$ 0.5	20.2 - 25.26	-
Büyüme hormonu düzeyi yüksek gruplar					
	Kontrol grubu (n=11)		Deneme grubu (n=10)		
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{\text{Min}} - X_{\text{Max}}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{\text{Min}} - X_{\text{Max}}$	p
Yaş	22.5 $\pm$ 0.5	20 - 25	21.7 $\pm$ 0.6	20 - 25	-
Boy (cm)	176.9 $\pm$ 1.8	167 - 185	181.6 $\pm$ 1.8	174 - 195	-
Kilo (kg)	68.7 $\pm$ 1.3	62 - 75	74.7 $\pm$ 1.8	66 - 83	-
VKİ (kg / boy^2)	22.0 $\pm$ 0.4	18.99 - 23.51	22.6 $\pm$ 0.3	21.46 - 24.69	-

3.3. Uygulanan Ağırlık Çalışmaları

Bir haftalık ağırlık uyum çalışmalarından sonra her deneğin kaldırabileceği maksimum halter ağırlıkları belirlenerek denekler 10 dakikalık koşu ve germe-esnetme hareketleriyle ısıdıktan sonra çalışmaya alınmışlardır. Ağırlık çalışma setleri benç pres, omuz pres, squat, bele çekme ve kol bükme hareketlerinden, serileri ise her denek için belirlenen maksimum halter ağırlıklarının % 80'i ile 7, % 85 ile 5, % 90 ile 3, % 95 ile 2 ve % 100 ile 1 kez tekrarlanan ağırlık çalışmalarından oluşturulmuştur. Ağırlık çalışmaları haftada üç gün olmak üzere toplam 3 ay sürdürülmüş, setler arasında 3-5 dakika, seriler arasında 3 dakika dinlenme verilmiştir. Deneklere bu program çerçevesinde % 80 kapasiteden başlanmak üzere % 100 kapasiteye ulaşılan ve tekrar % 80 kapasiteye inilen bir piramit antrenman programı uygulanmıştır.

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Üç aylık deneme periyodu süresince her ayın son haftası, aylık çalışmalar yapıldıktan sonraki gün saat 8⁰⁰, 11⁰⁰ ve 14⁰⁰'de tüm deneklerden antikoagülanlı vacutainer kan alma tüplerine alınan kan örnekleri buz banyosunda toplanmış ve süratli bir şekilde laboratuara ulaştırılmış, 3000 devir/dakika'da ve + 4°C 20 dakika santrifüj edilerek kazanılan plazmalar analizler gerçekleştirilene kadar – 20 °C'de saklanmışlardır.

3.5. Kan Analizleri

Plazma büyüme hormonu ve testosteron düzeylerinin her ikisi de Enzim Immuno Assay yöntemiyle (EIA) ölçülmüştür.

3.5.1. Büyüme hormonu düzeylerinin ölçümü

3.5.1.1. İnsan plazma büyüme hormonu analizi

İnsan plazma büyüme hormonu analizleri Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Endokrinoloji laboratuvarında geliştirilen Enzim Immuno Assay (EIA) yöntemiyle yapılmıştır.

3.5.1.2. Metodun prensibi

Bir yumurta akı proteini olan avidin, biotine karşı yüksek bir affiniteye sahiptir. Bu niteliklerinden yararlanarak çok hassas EIA metotları gerçekleştirilmiştir (Mutoyaba ve ark 1990, Serpek ve ark 1993, Serpek ve Haliloğlu 2000). Son zamanlarda avidin yerine yapısında karbonhidrat içermemesi ve nötral pH'ya sahip olmasıyla nonspesifik bağlanma yapmayan streptomyces avidini'den izole edilen streptavidin kullanılmaktadır (Tijssen 1992).

3.5.1.3. Biotinil hGH tracer'ının hazırlanması

A çözeltisi: National Hormone and Pituitary Program (Harbor-Ucla Med Ctr, California, USA)'dan temin edilen 50 µg NIDDK-hGH-1-3 (AFP-11019B), 500 µl 0,01 M NaHCO₃ içerisinde çözülerek hazırlanmıştır.

B Çözeltisi: 500 µg biotinil-ε-aminokaproic asit N-hidroksi süksinimid esteri (Böhringer, 1008 960) 250 µl N-N-dimetilformamid (Aldrich, 22,105-6) içerisinde çözülerek hazırlanmıştır.

500 µl A çözeltisine 100 µl B çözeltisi ilave edildi ve oda ısısında manyetik karıştırıcıda yavaş yavaş karıştırılarak 4 saat inkube edilmiş, inkubasyon 200 µl 0,01 M NaHCO₃'te çözülmüş 0.5 mg glisin ilavesi ile durdurulmuş ve reaksiyon karışımı 1 gece buz dolabında inkube edilmiştir. Bu inkubasyon sonrasında tracer kaybını önlemek amacıyla ortama, 1 ml 0,01 M karbonat tamponunda çözülmüş 2 mg BSA (Serva, 11930) ilave edilmiş ve karışım dializ kesesine (Servapor 44445) alınmış, reaksiyon tüpü tekrar 1 ml karbonat tamponu (2 mg BSA içeren) ile yıkanmış ve bu yıkama sıvısı da dializ kesesine verilmiştir. Ayrıca, dializ kesesinin ağzı 1 ml karbonat tamponu (0,01 M, 2 mg BSA) ile yıkandıktan sonra dializ kesesinin ağzı bağlanmıştır. Dializ kesesi içeriği buzdolabında 0,01 M karbonat tamponuna karşı 3 kez bir gece boyunca dialize edilmiş, dializ sona erince kese içeriği 20 ml'lik bir ekstraksiyon şişesine alınmış, kese 2 kez 1'er ml'lik karbonat tamponu ile yıkanmış, yıkama sıvıları da ekstraksiyon şişesine ilave edilmiş ve son olarak ekstraksiyon şişesi içeriği karbonat tamponu (0,01 M, 2 mg BSA) ile 10 ml'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan bu hGH tracer'i 2,5 µg/ml hGH dozunda 1'er ml eppendorf tüplerine pipetlenip, -83 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

3.5.1.4.hGH anti serumu

NIDDK-hGH-2'ye karşı tavşanlardan elde edilen ve NIDDK-hGH-1-3'e karşı affinitesi aynı olan NIDDK-anti-hGH-2 anti serumu National Hormone and Pituitary Program (NIDDK, Harbor-Ucla Med Ctr, California, USA)'dan sağlandı. Adı geçen anti serumun diğer hipofiz hormonlarından hFSH, hLH, hTSH, hPRL ile çapraz reaksiyon vermediği bildirilmektedir.

3.5.1.5.Standartların hazırlanması

Standartların hazırlanmasında National Hormone and Pituitary Program (NIDDK, Harbor-Ucla Med Ctr, California, USA)'dan sağlanan NIDDK-hGH-RP-1 (AFP-4793B) kullanılmıştır.

3.5.1.6.Keçi IgG-anti tavşan IgG

Keçi IgG-anti tavşan IgG'si Dr. Klobosa (Institut für Tierzucht und Tierverhalten, Mariensee)'dan temin edilmiştir.

3.5.2.1 Enzimimmunoassay prosedürü

3.5.2.2. Enzimimmunoassay plaklarının ilk kaplaması

İlk kaplamada mikrotitre plaklarının (Nunc,No. 439454) her yuvasına 100 µl kaplama tamponunda (15 mM Na₂CO₃, 35 mM NaHCO₃, pH 9.6) çözeltiilmiş 1 µg keçi – IgG anti tavşan IgG'si verilmiş ve plaklar ya 2 saat oda ısısında ya da 1 gece 0 °C'de çalkalanarak inkube edildikten sonra plakların içerileri dökülmüştür.

3.5.2.3. Enzimimmunoassay plaklarının ikinci kaplaması

EIA plaklarının yuvalarının duvarlarında kaplanmamış bölgelerin doyurulması ve hormona spesifik antikorların spesifik olmayan bağlanmalarının önlenmesi amacıyla 350 µl assay tamponu (40 mM Na₂HPO₄, 150 mM NaCl, 1 g l⁻¹ BSA (Serva, 11930), pH 7.5) her yuvaya verilmiş, 15-45 dakika +20 °C'de inkubasyondan sonra plakların içerikleri dökülmüş, nonspesifik bağlanmalarının (NSB) optik dansiteleri 0.081-0.125 arasında bulunan ve -20 °C'de derin dondurucuda saklanan plaklar 6 ay bozulmadan kullanılabilmiştir.

3.5.2.4. Enzimimmunoassay plaklarının assay öncesi yıkanması

Assay başlamadan önce plaklar yıkama cihazı ile (Biotek EL, 403) ile 2 kez 375 µl % 0.05'lik Tween -80 ile yıkanmıştır.

3.5.2.5. Assay protokolü

National Hormone and Pituitary Program (NIDDK)'dan temin edilen NIDDK-hGH-RP-1, 10 µg/ml dozunda karbonat tamponunda (0.15 M NaCl içinde 0.03 M NaHCO₃, pH 10.8) çözülerek stok solüsyon hazırlanmış, stok solüsyondan ölçülemeyecek düzeyde hGH içeren plazma örneklerinde 100 ng/ml konsantrasyonda çalışma standartları seyreltilmiş, 1 ml'lik pool'ler halinde eppendorf tüplerine pipete edilip, -20 °C'de derin dondurucuda kullanıma kadar saklanmıştır. Kullanım sırasında çalışma standartlarından bir örnek alınmış, buzdolabında çözünmesi sağlandıktan sonra ölçülemeyecek miktarda hGH içeren plazma örneğinde 1:2 seri dilusyonla 50-0.20 ng/ml arasında standartlar hazırlanmış, hazırlanan standartlar 300 µl'lik pool'ler halinde eppendorf tüplerine pipete edilmiş ve -20 °C'de derin dondurucuda saklanmışlardır.

Assay sırasında bir seri standart ile 0 standart olarak kabul edilen ölçülemeyecek miktarda hGH içeren plazma örnekleri alınmış, standart ve örneklerden 40'ar µl bir diluatör dispensor (Hamilton Microlab 1000) yardımıyla plakların yuvalarına 100 µl assay tamponundaki anti serum çözeltisi (1:500.000 dilusyon) ile dilue edilerek verilmiş, plaklar hafif çalkalanarak 48 saat +4 °C'de inkubasyona bırakılmışlardır. İnkubasyon sona erince plakların içeriği dökülmüş, her yuvaya 100 µl assay tamponunda dilue edilmiş 0.15 ng tracer ilave edilip, 2 saat +4 °C'de yavaş yavaş çalkalanarak inkube edilmiştir. İnkubasyon sonrası plak içeriği tekrar dökülmüş, her yuvaya 100 µl assay tamponunda dilue edilmiş 20 ng streptavidin peroksidaz (Böhringer, 1089 153) ilave edilerek, 15 dakika +4 °C'de ki inkubasyondan sonra plakların içeriği dökülmüştür.

3.5.2.6. Substrat reaksiyonu

Plaklar 5 kez 375 µl'lik % 0.05 Tween-80 ile yıkandıktan sonra, her yuvaya 150 µl Substrat çözeltisi ilave edilmiş (Substrat Çözeltisi: Substrat A+B, 1:1. (Substrat A, 1 g l⁻¹, hydrogen peroxydurea, 18 g l⁻¹ Na₂HPO₄.2H₂O, 10.3 g l⁻¹ citric acid monohydrate, 0.1 ml l⁻¹ kathon, pH 5.0; Substrat B, 500 mg l⁻¹ Tetramethylbenzidine, 40 ml l⁻¹ dimethylsüldoxide, 10.3 g l⁻¹ citric acid monohydrate, pH 2.4)). Plakların çalkalamalı su banyosunda 40 dakika +26 °C'deki inkubasyonlarından sonra, 50 µl 2 M H₂SO₄ ilave edilerek reaksiyonları durdurulmuş, plakların ekstinksiyonları 450 nm'de EIA mikrotitrasyon plakları fotometresi (Biotek EL 311) ile okunup, Delta soft II programında sonuçlar değerlendirilmiştir.

3.5.3. Testesteron düzeylerinin ölçümü

3.5.3.1. İnsan plazma testesteron analizi

İnsan plazma testesteron analizleri kompetitif Enzim İmmuno Assay (EIA) yöntemiyle yapılmıştır.

3.5.3.2. Metodun prensibi

Tavşanların immunizasyonu ile elde edilen tavşan anti testesteron IgG'si peroksidaz ile konjuge edilmiş testesteron'a (Testesteron-3-CMO-HRP, tracer) karşı yüksek bir affiniteye sahiptir

3.5.3.3. Testesteron-3-CMO-HRP- tracer'ının ve tavşan anti testesteron IgG'si

Testesteron-3-CMO-HRP tracer'i ve tavşan antitestesteron IgG'si Sayın Prof. Dr. H.H.D.Meyer'den (Institut für Physiologie Technische Universitaet München) sağlanmıştır.

3.5.4.4. Keçi IgG-anti tavşan IgG

Keçi IgG-anti tavşan IgG'si Dr. Klobosa (İstitüt für Tierzucht und Tierverhlten, Mariensee)'dan temin edilmiştir.

3.5.4.1. Enzimimmunoassay prosedürü

3.5.4.2. Enzimimmunoassay plaklarının ilk kaplaması

İlk kaplamada mikrotitre plaklarının (Nunc, No. 439454) her yuvasına 100 µl kaplama tamponunda (15 mM Na₂CO₃, 35 mM NaHCO₃, pH 9.6) çözeltiilmiş 1 µg keçi – IgG anti tavşan IgG'si verilmiş ve plaklar ya 2 saat oda ısısında ya da 1 gece 0 °C'de çalkalanarak inkube edildikten sonra plakların içerileri dökülmüştür.

3.5.4.3. Enzimimmunoassay plaklarının ikinci kaplaması

EIA plaklarının yuvalarının duvarlarında kaplanmamış bölgelerin doyurulması ve hormona spesifik antikorların spesifik olmayan bağlanmalarının önlenmesi amacıyla 350 µl assay tamponu (40 mM Na₂HPO₄, 150 mM NaCl, 1 g l⁻¹ BSA (Serva, 11930), pH 7.5) her yuvaya verilmiş, 15-45 dakika +20 °C'de inkubasyondan sonra plakların içerikleri dökülmüş, nonspesifik bağlanmalarının (NSB) optik dansiteleri 0.081-0.125 arasında bulunan ve -20 °C'de derin dondurucuda saklanan plaklar 6 ay bozulmadan kullanılabilir.

3.5.4.4. Plazmadan testosteron'un ekstraksiyonu

Bir ml plazma 5 ml eter karışımı (Tersiyer bütülmeter/eter, 30/70 v/v) ile karıştırılmış ve 20 dakika çalkalanmıştır. Çalkalanmanın tamamlanmasından sonra ½ saat -60 °C'de dondurulup, üst kısımdaki süpernatant bir başka tüpe alınmış ve eter karışımı 60 °C'lik su banyosunda uçurulmuştur. Tüpün dibindeki kalıntı 400 µl test tamponu ile çözüldükten sonra çözelti testosteron analizlerinde kullanılmıştır.

3.5.4.5. Enzimimmunoassay plaklarının assay öncesi yıkanması

Assay başlamadan önce plaklar yıkama cihazı ile (Biotek EL, 403) ile 2 kez 375 µl % 0.05'lik Tween -80 ile yıkanmıştır.

3.5.4.6. Assay protokolü

Dimetilsülfoksit (Merck, 1.16743.1000) içerisinde hazırlanan 1 mg/ml'lik stok standart-1 Testestoron (Merck, 24615) çözeltisinden, 100 µg/ml'lik stok standart-2 ve 100 ng/ml'lik çalışma standardı hazırlanmış ve 1 ml'lik pool'ler halinde eppendorf tüplerine alınmış ve -20 °C'de dondurularak saklanmışlardır. Kullanım sırasında çalışma

standartlarından birer örnek alınmış, buzdolabında çözünmesi sağlandıktan sonra assay tamponunda 1:2 seri dilusyonla 100-0.20 ng/ml arasında standartlar hazırlanmış, daha önce 100 µl enzim çözeltisi ilave edilen plakların standart ve test yuvalarına bir diluatör dispensor (Hamilton Microlab 1000) yardımıyla hazırlanan standartlar ve ekstrakte edilen örneklerden 20 µl ve assay tamponundaki anti serum çözeltisinden (1:500.000 dilusyon) 100 µl verilmiş, plaklar hafif çalkalanarak 24 saat +4 °C’de inkubasyona bırakılmışlardır.

3.5.4.7. Substrat reaksiyonu

Plaklar 4 kez 300 µl’lik % 0.05 Tween-80 ile yıkandıktan sonra, her yuvaya 150 µl substrat çözeltisi ilave edilmiş (Substrat Çözeltisi: Substrat A+B, 1:1. (Substrat A, 1 g l⁻¹, hydrogen peroxydurea, 18 g l⁻¹ Na₂HPO₄.2H₂O, 10.3 g l⁻¹ citric acid monohydrate, 0.1 ml l⁻¹ kathon, pH 5.0; Substrat B, 500 mg l⁻¹ Tetramethylbenzidine, 40 ml l⁻¹ dimethylsüldoxide, 10.3 g l⁻¹ citric acid monohydrate, pH 2.4)). Plakların çalkalamalı su banyosunda 40 dakika +26 °C’deki inkubasyonlarından sonra, 50 µl 2 M H₂SO₄ ilave edilerek reaksiyonları durdurulmuş, plakların ekstinksiyonları 450 nm’de EIA mikrotitrasyon plakları fotometresi (Biotek EL 311) ile okunup, Delta soft II programında sonuçlar değerlendirilmiştir.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Elde edilen verilerin istatistiki analizi SPSS 13.0 paket programı ile yapıldı. İki grup arasındaki farkın belirlenmesi için independent student t testi, gruplarda ölçümler arasındaki değişimlerin belirlenmesi için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (General Linear Model, GLM) uygulandı. F değeri önemli bulunduğunda tukey testi yapıldı. Büyüme hormonu, testosteron ve ağırlık çalışmaları arasındaki korelasyon pearson korelasyon analizi ile belirlendi. Veriler ortalama değerler ve ortalama değerlerin standart hatası ($\bar{x} \pm S_x$) olarak verildi.

4. BULGULAR

4.1. Plazma Büyüme Hormonu Düzeyleri

Büyüme hormonu düzeyi düşük kontrol ve deneme grupları arasında her üç ölçümde de fark saptanmazken her iki grupta I. ölçüme göre II. ve III. ölçümlerde GH düzeylerinde artış saptandı. Ancak, I. ölçüm ile III. ölçüm arasındaki fark önemli ($p<0.05$) bulundu. Büyüme hormonu düzeyi yüksek kontrol ve deneme gruplarında III. ölçümde deneme grubunun büyüme hormon düzeyi kontrol grubundan yüksek ($p<0.05$) bulundu. Kontrol grubunda ölçümler arasında fark belirlenmezken deneme grubunda I. ölçüme göre II. ve III. ölçümlerde GH düzeyinin yükseldiği I. ölçüm ile III. ölçüm arasındaki farkın istatistiki önemde ($p<0.001$) olduğu belirlendi (Tablo 4.1.) (Grafik 4.1).

Tablo 4.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki deneklerin plazma büyüme hormonu düzeyleri (ng/ml).

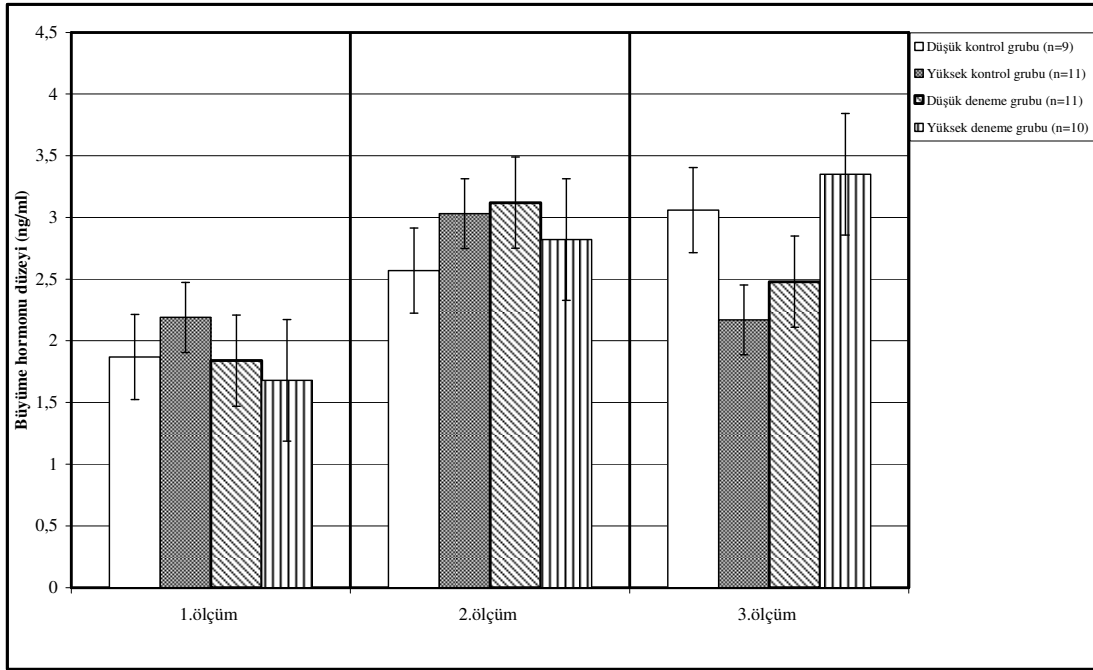
Büyüme hormonu düzeyi düşük gruplar					
Ölçümler	Kontrol grubu (n=9)		Deneme grubu (n=11)		p
	$\bar{x} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{x} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	1.87 ± 0.14^a	1.29 - 2.43	1.84 ± 0.24^a	0.91 - 3.65	-
II.	2.57 ± 0.92^{ac}	0.85 - 9.71	3.12 ± 0.54^{ac}	1.62 - 6.42	-
III.	3.06 ± 0.55^{bc}	1.53 - 7.02	2.48 ± 0.11^{bc}	1.97 - 3.11	-
p	*		*		

Büyüme hormonu düzeyi yüksek gruplar					
Ölçümler	Kontrol grubu (n=11)		Deneme grubu (n=10)		p
	$\bar{x} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{x} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	2.19 ± 0.27	0.2 - 3.89	1.68 ± 0.14^a	1.38 - 2.71	-
II.	3.03 ± 0.70	1.33 - 8.68	2.82 ± 0.91^{ac}	0.79 - 10.27	-
III.	2.17 ± 0.32^A	0.24 - 3.97	3.35 ± 0.37^{Bbc}	2.27 - 6.12	*
p	-		***		

^{a-c}: Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir.

^{A-B}: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir.

* $p<0.05$ *** $p<0.001$



Grafik 4.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki deneklerin plazma büyüme hormonu düzeyleri (ng/ml).

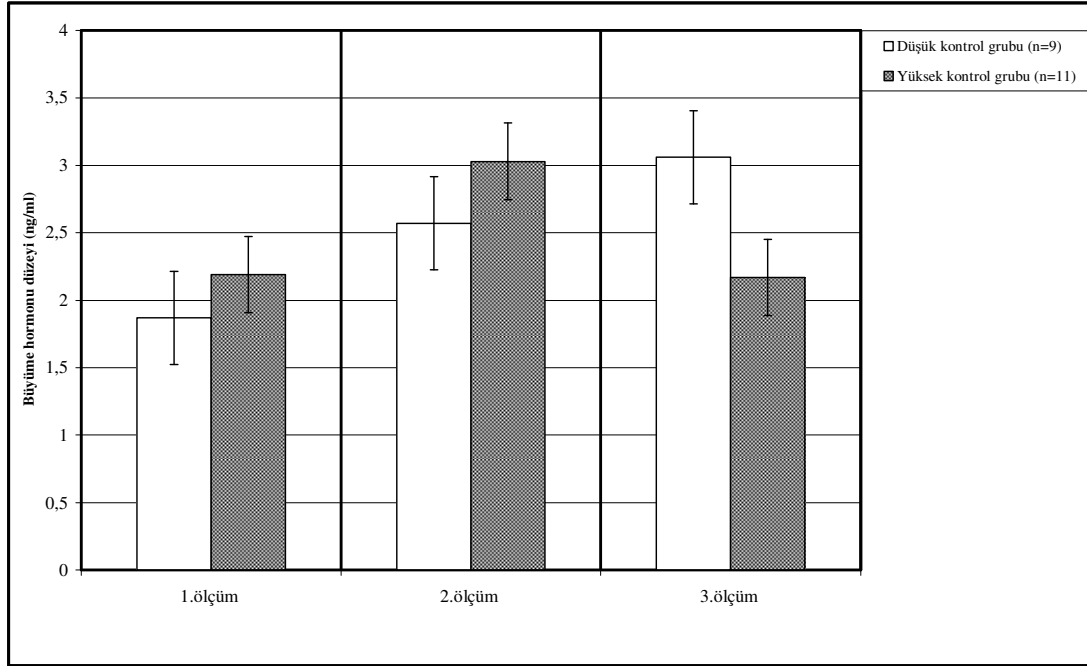
Büyüme hormonu düzeyleri yönünden tüm ölçümlerde GH düşük ve yüksek kontrol grupları arasında, GH düşük ve yüksek deneme grupları arasında ise I. ve II. ölçümlerde fark saptanmazken, sadece III. ölçümde istatistiki önemde bir artış görüldü ($p<0.05$) (Tablo 4.2.) (Grafik 4.2, 4.3).

Tablo 4.2. Büyüme hormonu düzeyi düşük ve yüksek kontrol ve deneme gruplarının plazma büyüme hormonu düzeyleri (ng/ml).

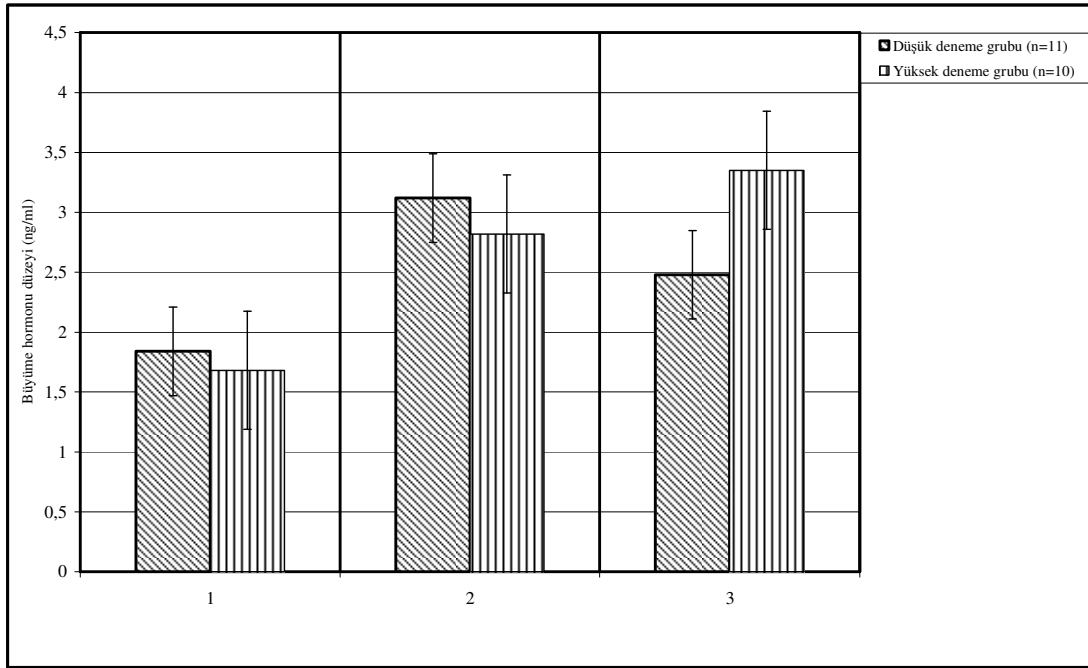
Ölçümler	Büyüme hormonu düşük kontrol grubu (n=9)		Büyüme hormonu yüksek kontrol grubu (n=11)		p
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	1.87 $\pm$ 0.14	1.29 - 2.43	2.19 $\pm$ 0.27	0.2 - 3.89	-
II.	2.57 $\pm$ 0.92	0.85 - 9.71	3.03 $\pm$ 0.70	1.33 - 8.68	-
III.	3.06 $\pm$ 0.55	1.53 - 7.02	2.17 $\pm$ 0.32	0.24 - 3.97	-

Ölçümler	Büyüme hormonu düşük deneme grubu (n=11)		Büyüme hormonu yüksek deneme grubu (n=10)		p
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	1.84 $\pm$ 0.24	0.91 - 3.65	1.68 $\pm$ 0.14	1.38 - 2.71	-
II.	3.12 $\pm$ 0.54	1.62 - 6.42	2.82 $\pm$ 0.91	0.79 - 10.27	-
III.	2.48 $\pm$ 0.11 ^A	1.97 - 3.11	3.35 $\pm$ 0.37 ^B	2.27 - 6.12	*

^{A-B}: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. *: p<0.05



Grafik 4.2. Büyüme hormonu düzeyi düşük ve yüksek kontrol gruplarının plazma büyüme hormonu düzeyleri (ng/ml).



Grafik 4.3. Büyüme hormonu düzeyi düşük ve yüksek deneme gruplarının plazma büyüme hormonu düzeyleri (ng/ml)

4.2. Kontrol ve Deneme Gruplarında Plazma Testesteron Düzeyler

Büyüme hormonu düzeyleri düşük ve yüksek kontrol grupları ile deneme grupları arasında tüm ölçümlerde testesteron düzeyleri yönünden fark saptanmadı. Büyüme hormonu düzeyi düşük kontrol grubunda I. ölçüme göre II. ve III. ölçümlerde testesteron düzeyi yükseldi, ancak I. ölçüm ile III. ölçüm arasındaki farkın önemli ($p<0.01$) olduğu belirlendi. Büyüme hormonu düzeyi düşük deneme grubunda da I. ölçüme göre diğer ölçümlerde testesteron düzeyinde yükselme belirlenmekle birlikte II ve III. ölçümler arasındaki fark önemsiz iken I. ölçüm ile II ve III. ölçümler arasındaki fark istatistiki önemde ($p<0.001$) idi. Büyüme hormonu düzeyi yüksek kontrol ve deneme gruplarında da I. ölçüme göre diğer ölçümlerde testesteron düzeyi yükseldi. Ancak, II. ve III. ölçümler arasında istatistiki önemde fark bulunmazken I. ölçüm ile II. ve III. ölçümler arasındaki fark önemli ($p<0.001$) bulundu (Tablo 4.3.) (Grafik 4.4).

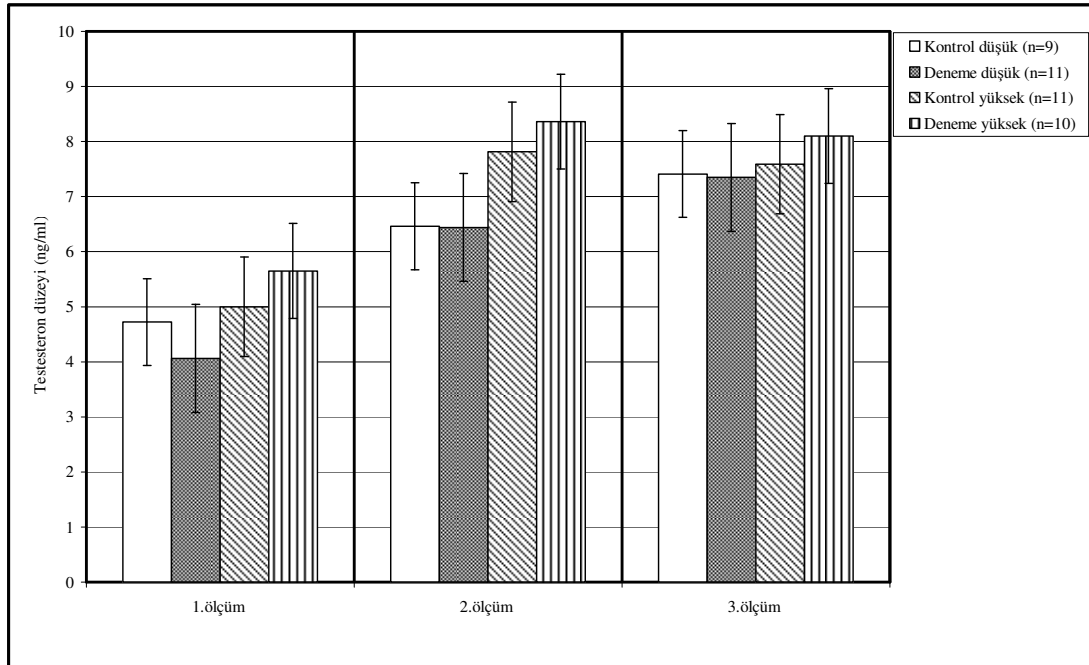
Tablo 4.3. Kontrol ve deneme gruplarında plazma testesteron düzeyleri (ng/ml).

Büyüme hormonu düzeyi düşük gruplar					
Ölçümler	Kontrol grubu (n=9)		Deneme grubu (n=11)		p
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	4.72 ± 0.37^a	3.84 - 6.69	4.06 ± 0.45^a	2.57 - 7.61	-
II.	6.46 ± 0.52^{ac}	3.72 - 7.93	6.44 ± 0.26^b	5.29 - 7.8	-
III.	7.41 ± 0.93^{bc}	2.92 - 11.39	7.35 ± 0.49^b	4.46 - 9.3	-
p	**		***		

Büyüme hormonu düzeyi yüksek gruplar					
Ölçümler	Kontrol grubu (n=11)		Deneme grubu (n=10)		p
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	5.00 ± 0.58^a	2.3 - 8.56	5.65 ± 0.57^a	2.57 - 8.77	-
II.	7.81 ± 0.39^b	6.03 - 10.52	8.36 ± 0.82^b	3.95 - 12.98	-
III.	7.59 ± 0.45^{bc}	5.99 - 10.04	8.10 ± 0.74^{bc}	4.81 - 13.03	-
p	**		**		

^{a-c}: Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir

** : p<0.01 *** : p<0.001



Grafik 4.4. Kontrol ve deneme gruplarında plazma testesteron düzeyleri (ng/ml).

Plazma testesteron hormonu düzeyleri yönünden GH düzeyi düşük ve yüksek kontrol grupları arasında her üç ölçümlerde de fark bulunmazken, deneme grupları arasında I. ve II. ölçümlerde istatistiki önemde ($p<0.05$) fark belirlendi (Tablo 4.4.) (Grafik 4.5 – 4.6).

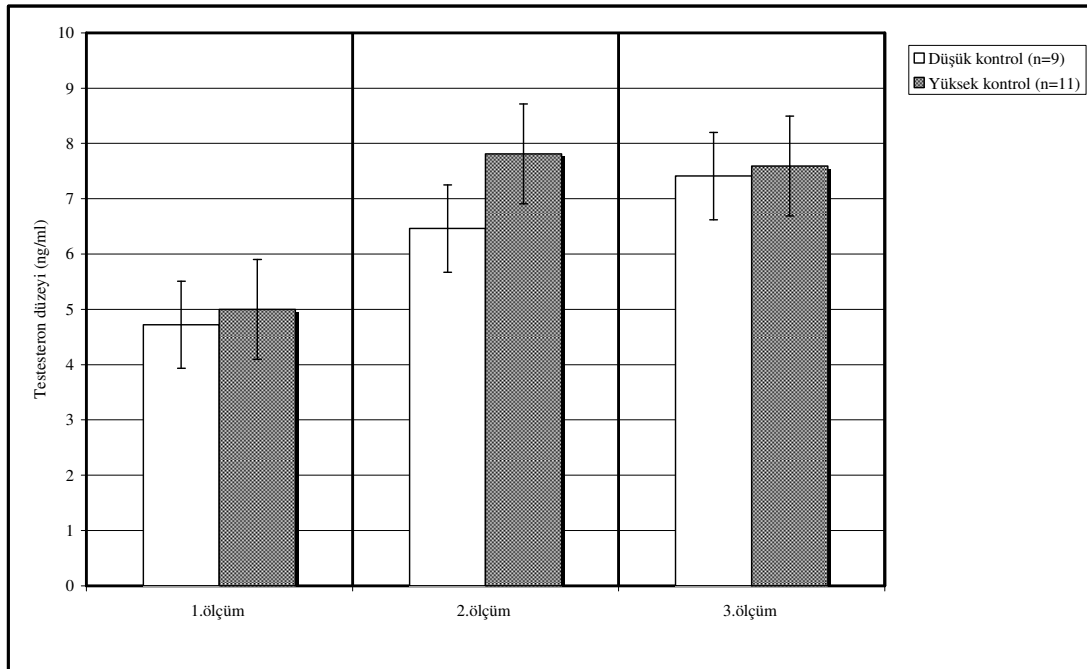
Tablo 4.4. Kontrol ve deneme gruplarında plazma testesteron düzeylerinin karşılaştırılması

Ölçümler	Büyüme hormonu düzeyi düşük kontrol grubu (n=9)		Büyüme hormonu düzeyi yüksek kontrol grubu (n=11)		p
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	4.72 ± 0.37	3.84 - 6.69	5.00 ± 0.58	2.3 - 8.56	-
II.	6.46 ± 0.52	3.72 - 7.93	7.81 ± 0.39	6.03 - 10.52	-
III.	7.41 ± 0.93	2.92 - 11.39	7.59 ± 0.45	5.99 - 10.04	-

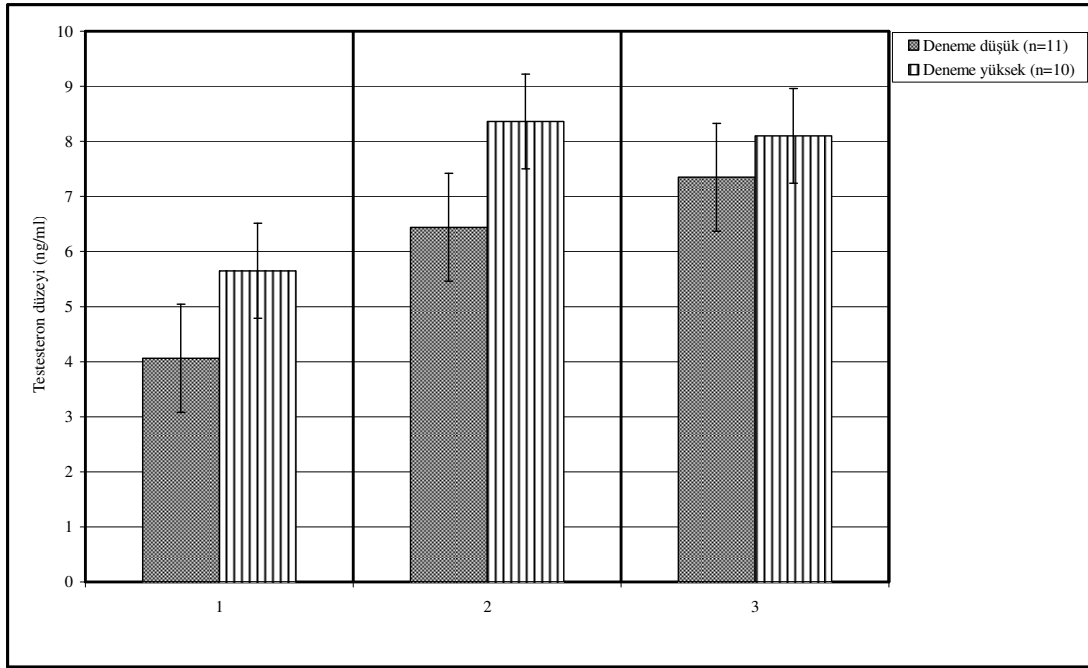
Ölçümler	Büyüme hormonu düzeyi düşük deneme grubu (n=11)		Büyüme hormonu düzeyi yüksek deneme grubu (n=10)		p
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	4.06 ± 0.45^A	2.57 - 7.61	5.65 ± 0.57^B	2.57 - 8.77	*
II.	6.44 ± 0.26^A	5.29 - 7.8	8.36 ± 0.82^B	3.95 - 12.98	*
III.	7.35 ± 0.49	4.46 - 9.3	8.10 ± 0.74	4.81 - 13.03	-

^{A-B}: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir.

*: $p<0.05$



Grafik 4.5. Kontrol gruplarının plazma testesteron düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik 4.6. Deneme gruplarının plazma testesteron düzeylerinin karşılaştırılması

4.3. Büyüme Hormon Düzeyleri Düşük ve Yüksek Deneme Gruplarında Ağırlık Hareketleri

Benç pres (Tablo 4.5.), squat (Tablo 4.6.), bele çekme (Tablo 4.7.), kol bükme (Tablo 4.8.) ve omuz pres (Tablo 4.9.) hareketleri yönünden büyüme hormonu düzeyleri düşük ve yüksek deneme grupları arasında fark saptanmadı.

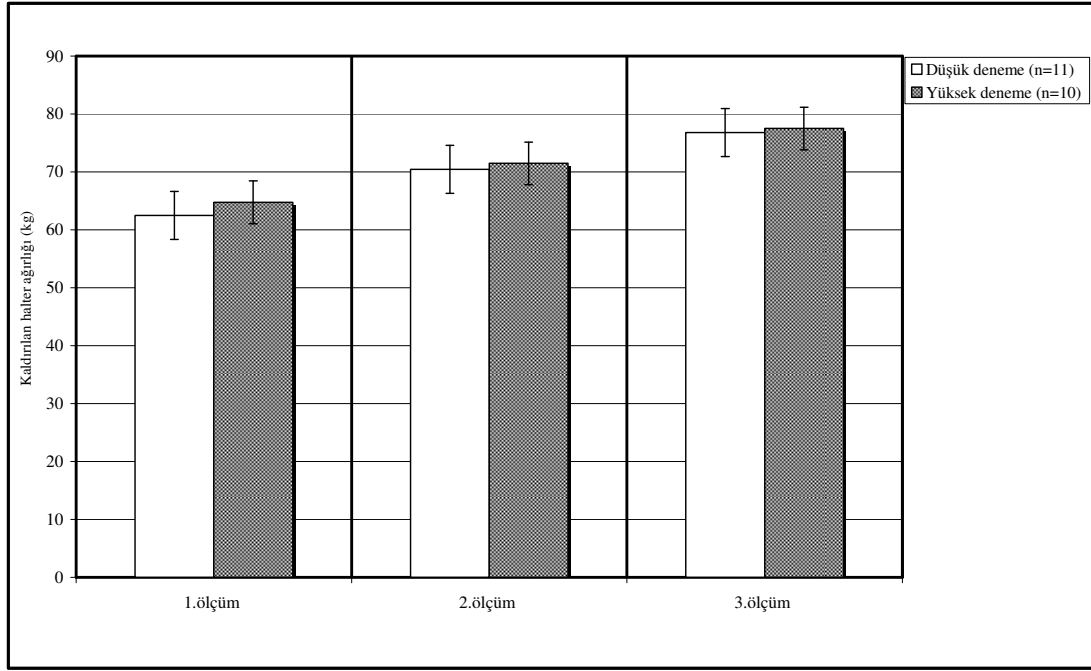
Benç pres ($p < 0.001$) (Tablo 4.5.), kol bükme ($p < 0.01$) (Tablo 4.8.) ve omuz pres ($p < 0.001$) (Tablo 4.9.) hareketlerinde büyüme hormonu düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında I. ölçüme göre diğer ölçümlerde istatistiki önemde yükselme belirlendi. Büyüme hormonu düzeyleri düşük deneme gruplarında squat (Tablo 4.6.) ve bele çekme (Tablo 4.7.) hareketlerinde de genel olarak deneme süresince yükselme meydana gelmekle birlikte II. ölçüm ile III. ölçüm arasındaki fark istatistiki önemde bulunmazken I. ölçüm ile II. ve III. ölçümler arasında önemli ($p < 0.01$) farklılıklar belirlendi (Grafik 4.7-4.8)

Tablo 4.5. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında benç pres (kg) hareketlerinin karşılaştırılması

Ölçümler	Büyüme hormonu düzeyi düşük deneme grubu (n=11)		Büyüme hormonu düzeyi yüksek deneme grubu (n=10)		p
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	62.50 ± 3.58^a	50 – 85	64.75 ± 3.95^a	50 – 93	-
II.	70.45 ± 4.24^b	55 – 90	71.50 ± 3.73^b	60 – 95	-
III.	76.82 ± 4.23^c	60 – 100	77.50 ± 4.01^c	68 - 100	-
p	***		***		

^{a-c}: Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir.

***: $p < 0.001$



Grafik 4.7. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında benç pres (kg) hareketlerinin karşılaştırılması

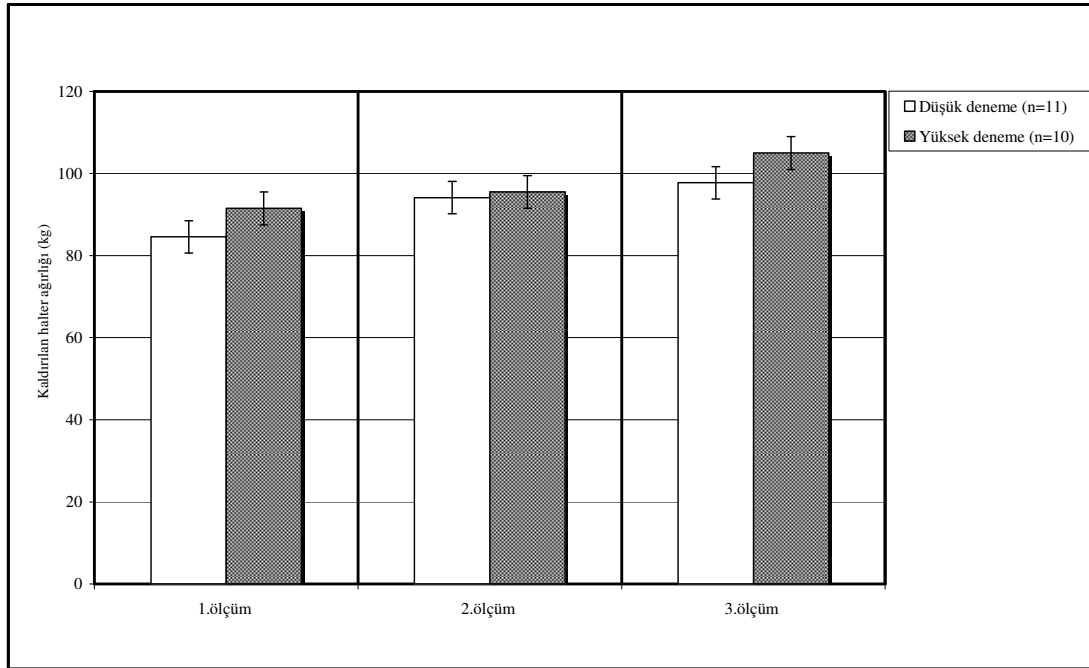
Tablo 4.6. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında squat (kg) hareketinin karşılaştırılması

Ölçümler	Büyüme hormonu düzeyi düşük deneme grubu (n=11)		Büyüme hormonu düzeyi yüksek deneme grubu (n=10)		p
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	84.55 $\pm$ 2.38 ^a	75 - 100	91.50 $\pm$ 4.15 ^a	70 - 120	-
II.	94.09 $\pm$ 4.41 ^b	80 - 120	95.50 $\pm$ 4.38 ^b	75 - 120	-
III.	97.73 $\pm$ 5.24 ^b	70 - 135	105.00 $\pm$ 5.73 ^c	85 - 135	-
p	**		***		

^{a-c}: Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir.

**=p<0.01

***= p<0.001



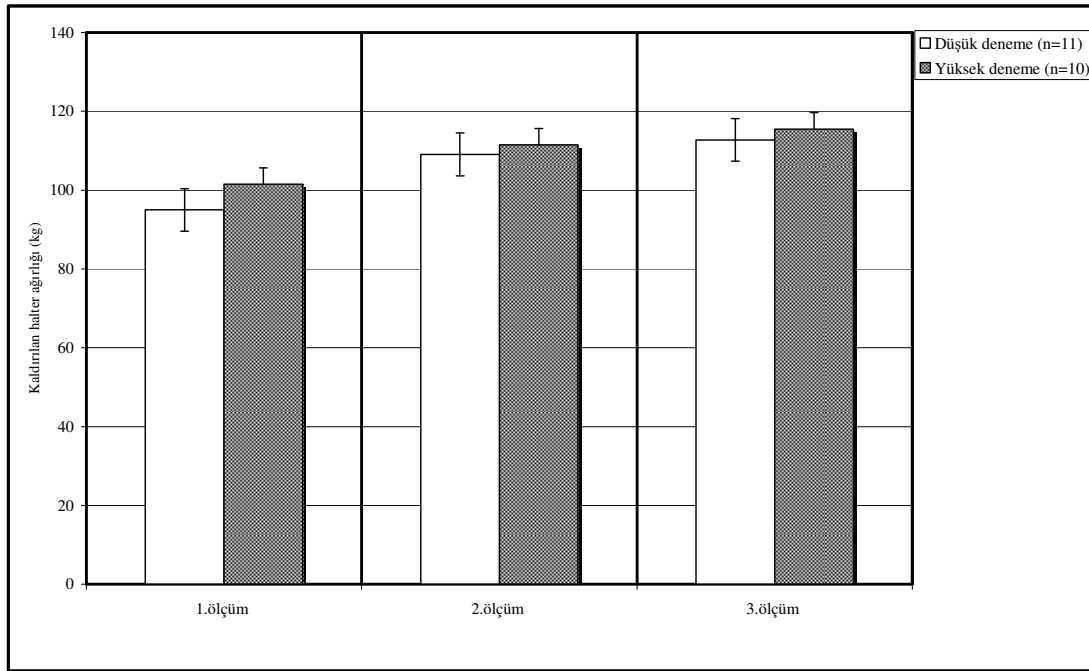
Grafik 4.8. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında squat (kg) hareketinin karşılaştırılması

Tablo 4.7. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında bele çekme (kg) hareketinin karşılaştırılması

Ölçümler	Büyüme hormonu düzeyi düşük deneme grubu (n=11)		Büyüme hormonu düzeyi yüksek deneme grubu (n=10)		p
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	95.00 $\pm$ 2.24 ^a	85 - 110	101.50 $\pm$ 4.66 ^a	85 - 130	-
II.	109.09 $\pm$ 3.15 ^b	100 - 130	111.50 $\pm$ 4.76 ^b	90 - 130	-
III.	112.73 $\pm$ 5.40 ^b	70 - 130	115.50 $\pm$ 5.03 ^c	100 - 140	-
p	**		**		

^{a-c}: Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir

** : p<0.01



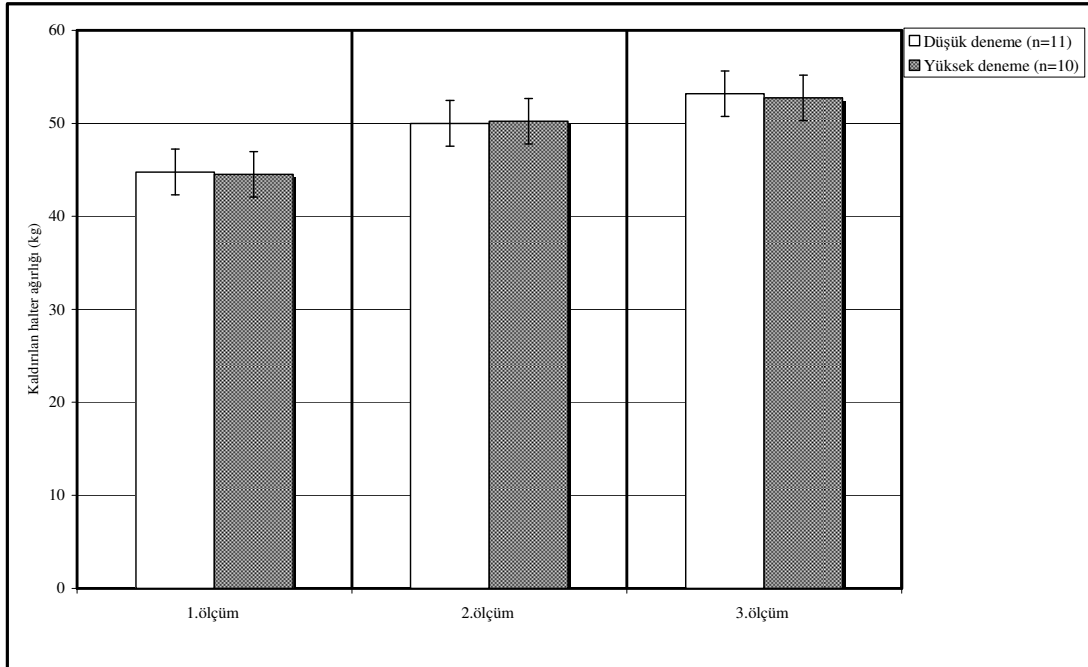
Grafik 4.9. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında bele çekme (kg) hareketinin karşılaştırılması

Tablo 4.8. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında kol bükme (kg) hareketinin karşılaştırılması

Ölçümler	Büyüme hormonu düzeyi düşük deneme grubu (n=11)		Büyüme hormonu düzeyi yüksek deneme grubu (n=10)		p
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	44.77 $\pm$ 2.71 ^a	35 - 60	44.50 $\pm$ 1.74 ^a	40 - 55	-
II.	50.00 $\pm$ 2.02 ^b	40 - 65	50.25 $\pm$ 1.42 ^b	45 - 55	-
III.	53.18 $\pm$ 1.81 ^c	45 - 65	52.75 $\pm$ 1.21 ^c	45 - 58	-
p	**		**		

^{a-c}: Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir

** : p<0.01



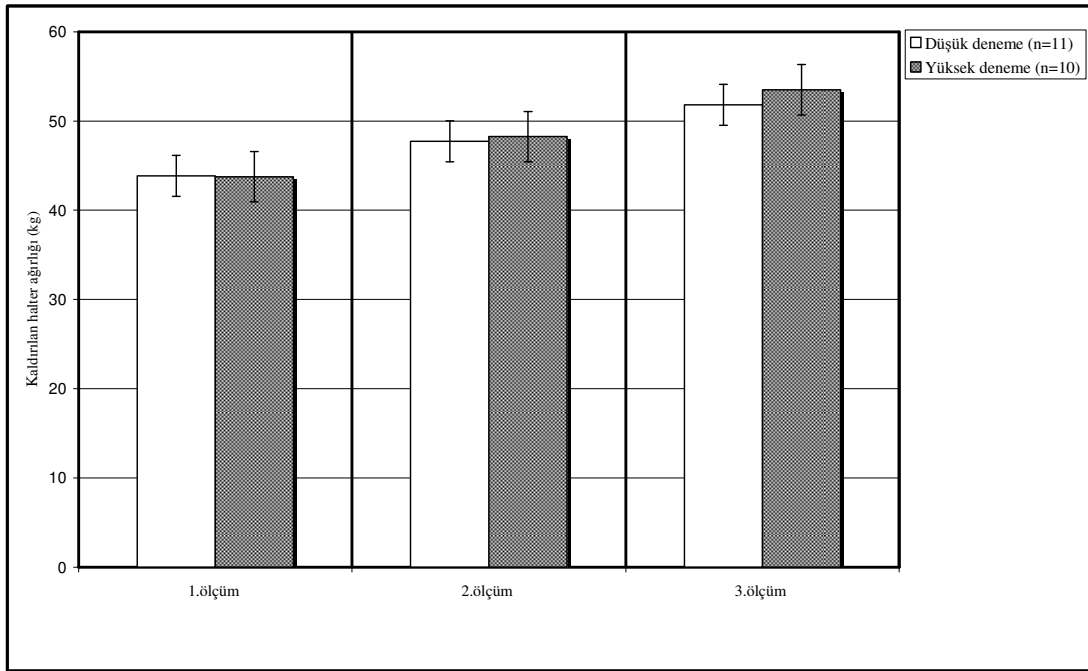
Grafik 4.10. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında kol bükme (kg) hareketinin karşılaştırılması

Tablo 4.9. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında omuz pres (kg) hareketinin karşılaştırılması

Ölçümler	Büyüme hormonu düzeyi düşük deneme grubu (n=11)		Büyüme hormonu düzeyi yüksek deneme grup (n=10)		p
	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	$\bar{X} \pm S_x$	$X_{Min} - X_{Max}$	
I.	43.86 $\pm$ 1.63 ^a	40 - 55	43.75 $\pm$ 2.21 ^a	40 - 63	-
II.	47.73 $\pm$ 1.70 ^b	40 - 60	48.25 $\pm$ 2.04 ^b	43 - 60	-
III.	51.82 $\pm$ 1.82 ^c	45 - 65	53.50 $\pm$ 2.24 ^c	45 - 65	-
p	***		***		

^{a-c}: Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir

***: p<0.001



Grafik 4.11. Büyüme hormon düzeyleri düşük ve yüksek deneme gruplarında omuz pres (kg) hareketinin karşılaştırılması

Büyüme hormon düzeyleri düşük deneme grubunda I. ölçümde büyüme hormonu ile bele çekme arasında ($r=0.73$, $p<0.05$); benç pres ile squat ($r=0.80$, $p<0.01$), bele çekme ($r=0.64$, $p<0.05$), kol bükme ($r=0.82$, $p<0.01$) ve omuz pres ($r=0.93$, $p<0.01$) arasında; squat ile bele çekme ($r=0.68$, $p<0.05$), kol bükme ($r=0.86$, $p<0.01$) ve omuz pres ($r=0.84$, $p<0.01$) arasında; bele çekme ile omuz pres ($r=0.65$, $p<0.05$) arasında; kol bükme ile omuz pres ($r=0.93$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyonlar bulundu (Tablo 4.10.).

İkinci ölçümde, benç pres ile squat ($r=0.81$, $p<0.01$), bele çekme ($r=0.68$, $p<0.05$), kol bükme ($r=0.82$, $p<0.01$), omuz pres ($r=0.81$, $p<0.05$) arasında; squat ile bele çekme ($r=0.78$, $p<0.01$), kol bükme ($r=0.91$, $p<0.01$), omuz pres ($r=0.92$, $p<0.01$) arasında; bele çekme ile kol bükme ($r=0.79$, $p<0.01$), omuz pres ($r=0.65$, $p<0.05$) arasında; kol bükme ile omuz pres ($r=0.89$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyonlar bulundu (Tablo 4.10.).

Üçüncü ölçümde, testesteron ile büyüme hormonu ($r=-0.62$, $p<0.05$) arasında negatif korelasyon saptanırken testesteron ile benç pres ($r=0.63$, $p<0.05$) arasında; benç pres ile squat ($r=0.82$, $p<0.01$), bele çekme ($r=0.76$, $p<0.01$), kol bükme ($r=0.84$, $p<0.01$) ve omuz pres ($r=0.70$, $p<0.05$) arasında; squat ile bele çekme ($r=0.73$, $p<0.05$), kol bükme ($r=0.70$, $p<0.05$) omuz pres ($r=0.68$, $p<0.05$) arasında; bele çekme ile kol bükme ($r=0.74$, $p<0.05$) arasında; kol bükme ile omuz pres ($r=0.70$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyonlar bulundu (Tablo 4.10.).

Büyüme hormon düzeyleri yüksek deneme grubunda I. ölçümde, büyüme hormonu ile omuz pres ($r=0.68$, $p<0.05$) arasında; benç pres ile squat ($r=0.78$, $p<0.01$), kol bükme ($r=0.68$, $p<0.05$) ve omuz pres ($r=0.86$, $p<0.01$) arasında; squat ile bele çekme ($r=0.78$, $p<0.01$), kol bükme ($r=0.74$, $p<0.05$) ve omuz pres ($r=0.81$, $p<0.01$) arasında; bele çekme ile kol bükme ($r=0.80$, $p<0.01$) ve omuz pres ($r=0.69$, $p<0.05$) arasında; kol bükme ile omuz pres ($r=0.86$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyonlar saptandı (Tablo 4.11.).

İkinci ölçümde, testesteron ve büyüme hormonu ($r=0.68$, $p<0.05$) arasında; benç pres ile squat ($r=0.70$, $p<0.05$) omuz pres ($r=0.93$, $p<0.01$) arasında; squat ile bele çekme ($r=0.76$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyonlar tespit edildi (Tablo 4.11.).

Üçüncü ölçümde benç pres ile squat ($r=0.74$, $p<0.05$) ve omuz pres ($r=0.90$, $p<0.01$) arasında; squat ile bele çekme ($r=0.80$, $p<0.01$) ve omuz pres ($r=0.71$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyonlar bulundu (Tablo 4.11.)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Egzersiz sırasında veya sonrasında çeşitli hormonların kan konsantrasyonlarında meydana gelen değişikliklerin antrenmanların süresine bağlı olarak ortaya çıkabildiği bildirilmektedir. Egzersiz sırasında ve antrenmanlarla vücut fonksiyonlarında oluşan değişikliklerin anlaşılabilmesi için egzersize karşı verilen hormonal yanıtların bilinmesi zorunludur (Gökbel ve Dölek 1998).

Karp ve ark (1989), alışlagelmiş stres hallerindeki plazma stres hormonlarının (kortizol-GH-prolaktin) salınımlarının, alışılmamış streslerdeki sekresyondan daha az olduğunu vurgulamışlar ve durumun uzun stres durumlarına hipofiz-hipotalamus hattının bir adaptasyonundan ileri gelebileceğini vurgulamışlardır. Chwalbinska-Moneta ve ark (2005) yaşları $22,0 \pm 0,7$ yıl, boyları $181 \pm 1,0$ cm, vücut ağırlıkları $79,7 \pm 2,0$ kg olan 12 sedenter erkek gönüllüde, % 70 maxVO₂ tüketimi altında yorgunluk oluşuncaya kadar sürdürülen 45 dakikalık bisiklet ergometresinde birinci hafta 4 kez, sonraki iki hafta içerisinde 3'er kez kan örnekleri almışlar ve plazma büyüme hormonu düzeylerinde egzersiz öncesine göre düşüşler meydana geldiğini bulmuşlardır. Sunulan araştırmada ise Chwalbinska-Moneta ve ark (2005)'nin çalışmalarına katılan deneklerle benzer fiziksel özelliklere sahip deneklerle çalışılmasına karşın, plazma GH düzeylerinin zamana bağlı olarak yükseldiği saptanmış ve bu yükselişin egzersiz yöntemlerinin, ağırlık çalışmalarının ve antrenman şiddetlerinin farklılığından köken alabileceği kanısına varılmıştır..

Ancak stres hallerinde yükselen büyüme hormonu düzeylerinin fiziki stres olarak kabul edilen egzersizlerden sonra da arttığının saptanması (Vanhelder ve ark 1984, Hakkinen ve ark 1988a,b, Craig ve ark 1989, Kraemer ve ark 1990, 1991, Chandler ve ark 1994) ve adolesan erkeklerde (yaş 14), yetişkin bayanlarda ve erkeklerde ağırlık antrenmanlarının büyüme hormonu konsantrasyonunu artırdığını bildiren Pullinen ve ark (2002)'nin bulguları bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir.

Büyüme hormonunun egzersize yanıtının bireyin kendi antrenman durumuna bağımlı olduğu, düzenli antrenman yapanlardaki egzersize verilen büyüme hormonu yanıtının antrenmansız kişiye oranla daha zayıf olduğu bildirilmiştir (Akgün 1994). Keza yorucu bir egzersizi izleyen toparlanma döneminde büyüme hormonu konsantrasyonunun normale dönüşünün antrenmanlı kişide, antrenmansız kişiye oranla daha hızlı olduğu ve büyüme

hormonu yetersiz düzeyde olan kişilerde egzersiz alışkanlığının değiştirilmesiyle büyüme hormonu sekresyonunun artırılabilceğı ileri sürölmüştür (Hartman 1993).

Kreamer ve ark (1990) serum büyüme hormonu konsantrasyonunun ağır egzersizlerde yükselirken, sürekli yapılan çalışmalar sırasında yüklenmenin artması, tekrar sayısının 10 dan 5'e gerilemesi, egzersizler arasındaki dinlenme süresinin bir dakikadan 3 dakikaya arttırılmasında düştüğünü saptamışlar, benzer şekilde bazı ağır direnç egzersizi protokollerinden 5-10 dakika sonra büyüme hormonunun artarken, bazı protokollerden sonra ise anlamlı bir değişimin oluşmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada bir aylık antrenman sonunda GH ile incelenen ağırlık çalışmalarından sadece omuz pres ve bele çekme hareketleri arasında pozitif bir korelasyon belirlenmesine karşın, bu ilişkinin antrenmanın ikinci ve üçüncü aylarında sürdürülemediğı gözlenmiş ve bu olgunun Wee ve ark (2005)'nin egzersizin GH salınımını artırdığı, Naveri ve ark. (1985) ve Felsing ve ark (1992)'nin egzersizin şiddeti ile adenohipofizden salgılanan GH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunduğı, kan GH seviyesinin düzenli yapılan egzersizlerle arttığı yönündeki bulguları ile uyuşmamaktadır. Bu uyuşmazlığın Vigas ve ark (2000) vurguladığı gibi, plazma GH düzeylerindeki yükselmelerin egzersizlerden ileri gelmediğı bilakis artan vücut sıcaklığından ileri gelebileceğı tezi ya da Armstrong ve Hatfield (2006)'in yüksek yoğunluklu egzersizler sırasında ortamın ısısının yükselmesiyle oluşan strese bağılı olarak büyüme hormonu düzeylerinin artışından kaynaklanabileceğı görüşü ile açıklanabileceğı düşünülmektedir.

Anabolik steroidlerin fiziksel performans üzerine etkileri tam olarak belirlenememiş olmakla beraber, anabolik steroid hormonlar arasında yer alan testosteronun protein depolarının doldurulmasını ve kas gelişimini teşvik ettiğı, vücut ağırlığında, yağsız vücut ağırlığında, benç preste ve squatta artışlar sağlayabileceğı ileri sürölmüştür (Fahey 1998).

Benzer bulgulara Gökbel ve ark (1996) da ulaşmışlar ve testosteronunun kısa süreli yoğun egzersizle arttığını ve bu artışın kan laktat konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Aynı doğrultuda sürdürölen çalışmalarda deney hayvanlarına aşırı yük uygulanmasının kaslardaki anabolik steroid reseptörlerinin sayısını artırdığı belirlenmiş, bu verilerden hareket edilerek insanlarda kuvvet artırımı amacıyla uygulanacak steroid küründen önce yoğun antrenman ve aşırı yüklenme yapılarak, iskelet kasındaki reseptör sayısının artırılmasının daha yararlı olacağı bildirilmiştir (Kurdak 1996). Uzun egzersizler

sırasında artan laktat düzeylerinin ratlarda testikuler cAMP üzerinden testesteronun düzeyini yükselttiği gösterilmiştir (Lu ve ark 1997). Uzun süreli submaksimal egzersizlerde ise kesin bir bilgi yoktur. Egzersizin süresine ve şiddetine bağlı olarak testesteron düzeyinin artabildiği (Galbo ve ark 1977, Kindermann ve ark 1982) ya da azalabildiği (Cumming ve ark 1986, Wheeler ve ark 1991, De Souza ve ark 1994) bildirilmiştir. Plazma testesteron düzeylerinin sadece egzersizin şiddeti ya da süresine bağlı olmadığı, örneğin egzersizler sırasında kullanılan kas kitlesi miktarıyla plazma testesteron düzeyleri arasında doğrusal bir orantı bulunduğu (Kraemer ve ark 1991) veya egzersiz sırasında buharlaşma ve terleme ile kaybedilen sıvı miktarındaki azalmaya bağlı olarak plazma testesteron düzeylerinin değişebileceği vurgulanmaktadır (Kraemer ve ark 1992). Cumming ve ark (1986) egzersizler sırasında serbest testesteron konsantrasyonları artarken, TeBG konsantrasyonunun değişmemesinin gonadotropin stimülasyonu olmaksızın testikuler üretimin artışına bağlı olabileceğini söylemişlerdir. Bazı araştırmacılar (Cadoux-Hodson ve ark 1985) ise egzersizde görülen testesteron artışının, azalan karaciğer kan akımına bağlı olarak testesteron klirens hızının azalmasının sonucu olabileceğini öne sürmektedirler. Benzer sonuçlara Weiss ve ark (1983)'da ulaşmış, erkeklerde testesteron değerlerinin ağırlık kaldırma egzersizinden hemen sonra en yüksek düzeylerine ulaştığını saptamışlardır.

Ahtiainen ve ark (2004) da 8 sağlıklı iyi durumdaki sporcu ile 8 sağlıklı ancak sporcu olmayan deneğin katıldığı 4 set bacak pres, 2 set squat ve iki diz bükme hareketi içeren maksimum tekrar ile bir yardımcının aracılığıyla bu hareketlerin 12 kez tekrarlandığı kuvvette tekrar yöntemiyle ağır dayanıklılık antrenmanlarının akut hormonal ve nöromuskuler yanıtlarını inceledikleri çalışmalarında serum total testesteron, serbest testesteron ve büyüme hormonu düzeylerinin yükseldiğini saptamışlardır. Benzer şekilde Durand ve ark (2003), konsantrik ve ekzantirik kas kontraksiyonu yaptırılan deneklerde ayak pres, bench press, ayak uzatma ve askeri pres hareketlerini takiben büyüme hormonu ile testesteron konsantrasyonlarının önemli derecede arttığını iki kasılma türü arasında hormon konsantrasyonları yönünden bir farklılık olmadığını saptamışlardır.

Bu çalışmada ise kontrol ve ağırlık antrenmanları yaptırılan gruplarda plazma testesteron düzeyleri yukarıda verilen kaynaklara benzer şekilde yükselmiş (Ahtiainen ve ark 2004, Durand ve ark 2003), ancak deneme başında büyüme hormonu düzeyi yüksek deneme grubundaki yükselme kontrol grubundan daha fazla olmuştur. Gerek kontrol ve

gerekse deneme gruplarında testesteron düzeylerinin artması testesteron düzeyindeki yükselmelerin ağırlık çalışmalarından ileri gelmediği kanısı uyandırır da, büyüme hormonu düzeyi düşük deneme grubunda ağırlık çalışmasının üçüncü ayında testesteron ile bence pres arasında pozitif bir korelasyon bulunması testesteron düzeyinin azda olsa ağırlık çalışmalarından etkilendiğini düşündürmektedir.

Campbell ve ark (1995) yaşlı erkeklerde ağırlık antrenmanlarının kaslardaki protein metabolizmasını ve azot retensiyonunu artırabileceğini söylerlerken, Pullinen ve ark (2002) ağır direnç antrenmanlarının hem adolesanlar da (14 yaş) hem de yetişkin erkeklerde serum testesteron konsantrasyonunda artışlara yol açtıklarını bulmuşlardır. Kraemer ve ark (1999) 30 ve 62 yaşındaki erkeklerden oluşan daha ileri yaş gruplarında 10 haftalık ağır direnç antrenmanlarına endokrin sistemin yanıtını incelemişler ve antrenmandan önce ve antrenmandan sonraki dinlenme periyodunun 5. 15 ve 30. dakikalarında plazma büyüme hormonu ve testesteron konsantrasyonlarını incelemişler, 4 set üzerinden 90 saniye süreyle maksimum squat yapan yaşlılarda testesteron düzeylerinde iyileşmeler olduğunu saptamışlardır. Zitzmann ve Nieschlag (2001), erkeklerde egzersizden sonraki ilk 5 dakika testesteron düzeyinde artışların olduğunu bildirmişler, erkeklerdeki kas kitlesinin ve kuvvetin testesteron düzeyleriyle ilişkili olduğunu, endokrin fonksiyonların kuvvet antrenmanlarından hızla etkilendiği öne sürmüş, insanların sürekli olarak kuvvet antrenmanları ile ilgilenmelerine karşın testesteron düzeylerindeki artışın her zaman görülemeyebileceğini vurgulamışlardır. Pitkanen ve ark (2002)'da sprinterlerde spor dalına özel antrenman döneminden önce ve 5 haftalık antrenman döneminde yapılan dayanıklılık antrenmanlarında serum testesteron düzeylerinde artışlar görülürken, serum büyüme hormonu düzeylerinde anlamlı bir değişim görülmediğini bildirmektedirler. Ancak bu konudaki bilgilerde tam bir birliktelik söz konusu değildir. Örneğin, Maestu ve ark (2003) yaşları $20,5 \pm 3$ yıl, boyları $187,9 \pm 6,1$ cm, ağırlıkları $87,1 \pm 8,3$ kg, vücut yağ yüzdesi $10,4 \pm 3,2$ olan 12 milli erkek kayakçıda yüksek düzeyli antrenmanların yaratacağı strese hormonal reaksiyonları 3 haftalık maksimal artışlı antrenman programlarıyla incelemişler, plazma testesteron seviyesinde beklenen artışın gelişmemesine karşın, ilk 1 haftalık ağır antrenmanın ardından büyüme hormonu düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiğini, 2. haftanın sonunda ise testesteron ve büyüme hormonu düzeylerinin tekrar antrenman öncesi düzeylerine gerilediğini bildirmişlerdir.

Willioughby ve Taylor (2004) ağırlık antrenmanlarıyla androjen reseptörlerinin artışı izleyerek, hedef hücrelerdeki artan mRNA transkripsiyonunun bağılı olarak protein biyosentezinin artacağı noktasından hareketle, ağırlık egzersizleriyle miyofibriler proteinlerin artışına bağımlı olarak kas kitlesinde de artışlar olacağını ileri sürmektedirler.

Kraemer ve ark (2006)'da L-karnitin-L-tartaratın (LCLT), ağırlık egzersizleri sonrası takviye olarak verilmesinde serum testosteron düzeyini ve bunu izleyerek kaslarda androjen reseptör sayılarını artırdığını, bu tür kimyasalların ağırlık egzersizleri sonrası toparlanmayı hızlandırmak amacıyla kullanılabileceğini bildirmektedirler. Antrenman öncesi takviye olarak proteinlerin kan GH, testosteron ve serbest yağ asitleri üzerinde etkili olabileceği düşünülmüş ve ağır antrenmanın 30 dakika öncesi alınan 25 g kazeinin büyüme hormonu, testosteron ve kan serbest yağ asitleri düzeylerinde düşmelere yol açtığı saptanmıştır (Hulmi ve ark 2005). Nindl ve ark (2001) akut ağırlık egzersizleri sonrası gece boyunca serum testosteron düzeyinde azalmaların olduğunu bildirmektedir.

Serbest testosteron düzeylerinin antrenman programlarına göre değişimlerinin tüm spor dallarında aynı şekilde seyretmediği de görülmektedir. Örneğin, Vasankari ve ark (1993) ile Arce ve ark (1993) maratoncularda serbest testosteron düzeyinin antrenmanlarla azaldığını bildirirlerken, Fly ve ark (1997) yoğun antrenmanın 5. ve 11. günlerinde serbest ve total testosteronun azaldığını, Hackney ve ark (1995) sürekli aerobik ve aralıklı anaerobik egzersizlerle sürdürülen farklı iki antrenman yönteminin testosteron düzeylerinde farklığa yol açmadığını, Tremblay ve ark (2004) dayanıklılık antrenmanları yapan grupta egzersiz sonrası bir yükselme görülse de, daha sonraki toparlanma döneminde plazma total ve serbest testosteronda anlamlı derecede düşüş olduğunu, egzersizlerin şiddeti, yoğunluğu ve harcanan kalori miktarına göre de bu düşüşün değişebileceğini ifade etmektedirler.

Maratonculardaki bulgulara benzer sonuçlarla basketbolcularda da karşılaşılmış, Aktı ve ark (2001) basketbolcuların antrenman öncesi kan testosteron düzeylerinin, 8 haftalık bir antrenman periyodu sonrasında % 39,41 oranında gerilediğini tespit etmişlerdir. Cumming ve ark (1986)'da aynı sonuçları erkek atletlerde elde etmişler ve kısa süreli egzersizler sırasında artan testosteron düzeylerinin uzun süreli egzersizlerde gerilediğini vurgulamışlardır. Diğer yandan Slowinska-Lisowska ve Majda (2002) çok ileri düzeyde antrenmanlı şampiyon atletlerde 400 m koşudan hemen sonra serum LH ve FSH

düzeylerinde anlamlı bir artış olmasına karşın, serbest testesteron ve total testesteron düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde azaldığını, orta düzey atletlerdeyse LH, FSH, serbest testesteron, total testesteron düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığını, sonuçlar arasındaki bu farklılığın şampiyon atletlerin uzun yıllar boyunca anaerobik şartlar altında antrenman yapmalarına bağlı olarak gonadların fonksiyonlarının gerilemesinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Benzer sonuçlar Lehmann ve ark (1993)'nca da gözlenmiş, dayanıklılık antrenmanları sonrası serbest testesteron konsantrasyonunun % 19-25 gerilediği vurgulanmış, Hackney (1996) bu azalmayı dayanıklılık antrenmanlarının yol açtığı üreme sistemi anomalisi şeklinde yorumlamıştır. Fournier ve ark (1997) devamlı dayanıklılık antrenmanlarının androjenlerin seviyelerini kontrollere göre düşürdüğünü, kuvvet antrenmanlarının da testesteron düzeylerini farklı etkileyebileceğini bildirmişler, maraton koşusu sırasında sporcularda gelişen uzun süreli fiziksel streslerde LH düzeyinde değişme olmamasına karşın, kortizol düzeylerindeki yükselmeye ya da fiziksel veya mental strese bağımlı olarak testesteron düzeylerinin düştüğünü yazmışlardır. Ancak Zitzmann ve Nieschlag (2001) bazı araştırmalarda fiziksel egzersizin testesteron düzeyini artırdığı bulunmasına karşın, çalışmaların çoğunluğunda kontrol grubu bulunmamasının ya da kullanılan denek sayısının az olmasının çalışmaların sonuçların güvenilirliğini düşürdüğünü keza farklı faktörlerin birleşmesi sonucu hormon düzeyinin etkilenebileceğini ve bu tür ekstrem sonuçlarla karşılaşılabilceğini öne sürmektedirler.

Egzersizin büyüme ve testesteron düzeylerini etkilediğini bildiren yukarıda verilen çalışmalar yanı sıra, etki etmediğini bildiren çalışmalar da vardır. Op 't Eijnde ve Hespel (2001), ağır direnç antrenmanları döneminde kısa süreli kreatin yüklemesinin büyüme hormonu ve testesteron düzeyleriyle ağırlık kaldırma kapasitesine etkisinin olmadığını, Kostka ve ark (2003)'da yaşları 65'in üzerinde olan yaşlılarda ağırlık çalışmasının serum total testesteron ve büyüme hormon seviyelerinde herhangi bir şekilde değişikliğe yol açmadığını bildirirlerken, Lehmann ve ark (1992) sürantrınmanın serbest testesteron düzeylerini değıştirmediğini saptamışlardır.

Sallinen ve ark (2004) dayanıklılık antrenmanları sırasında alınan diyetle bağımlı olarak serum total testesteron, serbest testesteron ve büyüme hormonunun düzeylerinin değışebileceğini düşünmüşler ve ağırlık antrenmanları sırasında ve antrenmanı izleyen dinlenme periyodunda ve uzun süreli dayanıklılık egzersizleri süresince bu hormonların düzeylerinin diyetten etkilendiğini tespit etmişlerdir.

Çelişkili bildiriler olmasına karşın, genelde egzersiz sonrası büyüme hormonu (Vanhelder ve ark 1984, Hakkinen ve ark 1988 a,b, Craig ve ark 1989, Kraemer ve ark 1990, 1991, Chandler ve ark 1994) ve egzersizin ilk dönemlerinde testesteron düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (Zitzmann ve Nieschlag 2001, Pitkanen ve ark 2002). Yukarıda verilen kaynaklara uygun olarak sunulan çalışmanın sonuçları da ağırlık çalışmalarının plazma büyüme hormonu ve testesteron düzeyini arttırdığını göstermesi yanı sıra, beş pres, squat, bele çekme, kol bükme, omuz pres kas güçlerini de zamana bağlı olarak artırdığının saptanması, ağırlık çalışmalarının deneklerin kuvvetini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Bu sonuçlar Rankin ve ark (2004)'nın yaşları 18-25 yaşları arasında değişen on dokuz yetişkin erkekte 10 hafta süreyle yaptırdıkları ağırlık antrenmanı sonucunda kas kuvvetlerinde % 44 oranında yükselmesiyle uyumluyken, total testesteron ve serbest testesteron düzeylerinde sırasıyla gözlenen % 16.7 ve % 11.0 civarında azalmayla çelişmektedir. Bu çelişkinin olası nedeninin çalışmanın yürütüldüğü bahar aylarında havaların düzelmesine bağlı olarak insanlarda iç ortamın ve moralin en üst noktaya ulaşmasını izleyerek hormon düzeylerinin de artmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Egzersizde meydana gelen hormonal değişikliklerle ilgili bir çok çalışma yapılmasına rağmen, testesteron ve büyüme hormonu kan konsantrasyonlarının farklı şiddet, süre, rakım ve antrenman durumunda yapılan egzersizlerde nasıl ve neye bağlı olarak değiştiği kesin olarak ortaya konulamamıştır.

Sonuç olarak çalışma sırasında büyüme hormonu düşük ve yüksek deneme ve kontrol gruplarının tümünde plazma büyüme hormonu ve testesteron düzeylerinin yükselmesine karşın, bir yandan büyüme hormonu yüksek deneme grubunda büyüme hormonu düzeylerinin, diğer yandan büyüme hormonu düşük grupta testesteron düzeylerinin daha fazla artmasının ağırlık antrenmanlarının plazma büyüme hormonu ve testesteron düzeylerini olumlu etkisinin göstergesi olabileceği kanısını doğurduğu söylenebilir.

6. ÖZET

Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya (VET) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA – 2006

Nazmi SARITAŞ

Sporcularda Plazma Büyüme Hormonu ve Testesteron Düzeyleriyle Maksimal Ağırlık Antrenmanları Arasındaki İlişkiler

Bu çalışmada yetişkin gençlerde özel ağırlık antrenmanlarının plazma büyüme hormonu düzeyleri ve plazma testesteron düzeylerine etkileri araştırılmıştır.

Çalışma Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulunda okuyan gönüllü denekler üzerinde yürütülmüştür. Çalışma başlangıcında 65 gönüllü denekten 8⁰⁰, 11⁰⁰ ve 14⁰⁰ saatlerinde alınan kan örneklerinde büyüme hormonu analizleri yapılmış ve üç örneğin ortalama değerleri bulunmuştur. Bu değerlerden çalışmaya alınan tüm deneklerin ortalama değerleri hesaplanmış ve ortalama değerden en düşük değere sahip 24 denek ile en yüksek değere sahip 24 denek çalışmada kullanılmıştır. Her iki gruptaki 24 denek rasgele örnekleme yöntemiyle 12 denek bulunan 2 alt gruba ayrılmışlardır. Her iki grubun birer alt grubu kontrol olarak bırakılırken, diğer alt gruplara 3 ay boyunca ağırlık antrenmanları yaptırılmış ve bu zaman içerisinde her ayın son haftasında alınan kan örneklerinden kazanılan plazmalarda büyüme hormonu ve testesteron analizleri enzim immunoassay yöntemiyle yapılmıştır.

Çalışma sonucunda büyüme hormonu düzeylerinin tüm gruplarda anlamlı düzeyde yükseldiği ($p < 0.05$) saptanmıştır. Ancak çalışmanın son ayında büyüme hormonu yüksek deneme gruplarındaki artışın hem büyüme hormonu yüksek kontrol grubundan hem de büyüme hormonu düzeyi düşük deneme grubundan daha yüksek olduğu ($p < 0.05$) bulunmuştur. Plazma testesteron düzeyleri de büyüme hormonu düzeylerine benzer bir seyir izlemiş ve büyüme hormonu düşük ve yüksek kontrol grubu ile büyüme hormonu düzeyi yüksek kontrol gruplarında zamana bağlı olarak görülen yükselmenin ($p < 0.01$), büyüme hormonu düşük deneme grubunda daha anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$). Deneme gruplarında ağırlık kaldırma performansları çalışmaların ilerlemesiyle anlamlı

olarak yükselmiş, ancak sadece squat ve bench preste büyüme hormonu yüksek gruptaki performansın daha güçlendiği belirlenmiştir.

Çalışma sırasında büyüme hormonu düşük ve yüksek deneme ve kontrol gruplarının tamamında plazma büyüme hormonu ve testosteron düzeylerinin yükselmesine karşın, bir yandan büyüme hormonu yüksek deneme grubunda büyüme hormonu düzeylerinin, diğer yandan büyüme hormonu düşük grupta testosteron düzeylerinin daha fazla artmasının ağırlık antrenmanlarının plazma büyüme hormonu ve testosteron düzeylerini olumlu etkisinin göstergesi olabileceği kanısını doğurmaktadır.

Sonuç olarak çalışma sırasında büyüme hormonu düşük ve yüksek deneme ve kontrol gruplarının tümünde plazma büyüme hormonu ve testosteron düzeylerinin yükselmesine karşın, bir yandan büyüme hormonu yüksek deneme grubunda büyüme hormonu düzeylerinin, diğer yandan büyüme hormonu düşük grupta testosteron düzeylerinin daha fazla artmasının ağırlık antrenmanlarının plazma büyüme hormonu ve testosteron düzeylerini olumlu etkisinin göstergesi olabileceği kanısını doğrulduğı söylenebilir.

7. SUMMARY

Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya (VET) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA – 2006

Nazmi SARITAŞ

The relations between plasma growth hormone and testosterone levels, maximum weight training in sportsmen

At this study, it has investigated the effects of particular weight trainings on plasma growth hormone level and testosterone levels of adult youngs.

Selcuk University, Physical Education and Sport collouge's Students have participated voluntarily students in this study. At the beginning of the study, 65 volunteer test subjects' blood samples were took at 8:00, 11:00, 14:00 o'clock, growth hormones were analysed and three sample's arithmetic avarage has found. From these data, all test avarage values of subjects' were calculated and it was determined the lowest and the highest findings of 48 volunteers and they have participated to our study as a 24 student as of each group. In both group, 24 test subject seperated into two groups with randomly method as 12 by 12 subjects. In both group, one each sub group were choosed as control group. Other sub groups were done weight training during three months and in this period, at the last weeks of each month, blood samples have taken by intravenus injection and plasma growth hormon and testosteron analysis have performed by Enyzme Immunoassay Method.

At the end of excercise programme, it has determined that growth hormon levels were grow up in all groups at the level significantly ($P<0,05$). The growth hormone levels have found at last month of this study programme higher than both low growth hormone experiment group and high growth hormone control group. This result have found statistically significant ($P<0,05$). Also, plasma testosteron levels have similiar like growth hormone level. It has determined statistically significant ($P<0,01$) the increasing as related in study time of growth hormone low and high control groups more meaningful than

growth hormone control group ($P < 0,01$). The trial groups' weight lifting performance have increased meanin meaningfully by the advance excercises. However, the growth hormone level have risen at growth hormone high group in their activity squat and bench pres only.

During study, although plasma growth hormone and testosterone levels were increased in all of growth hormone low and high experiment and control groups, it has infered that it would be a positive effect of weigt trainings on plasma growth hormone and testosterone not only growth hormone levels of growth hormone high group, but also testosterone levels of growth hormone low group.

As a result; although increase of plasma growth hormone and testosterone hormone levels on low and high leveled growth hormone group and control group, it can say that it would possible to have a positive effect of weight ttrainings on plasma growth hormone and testostoren level at growth hormone low group.

8. KAYNAKLAR

- Ahtiainen JP, Pakarinen A, Kraemer WJ, Hakkinen K (2004)** *Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in strength athletes versus nonathletes.* Can J Appl Physiol. Oct;29(5):527-43.
- Akgün N (1994)** Egzersiz Fizyolojisi, Ege Üniversitesi Basımevi, 1. cilt, 5. baskı, İzmir, s. 99-109.
- Aktı N, Diken H, Baylan Y, Kelle M (2001)** *Basketbolcularda antrenman öncesi ve sonrası gonadotropinler, testosteron, adrenokortikotropin, kortizol ve prolaktin düzeyleri.* Dicle Tıp Dergisi,C:28, S:1,
- Alp H ve Molvalılar S (1987)** Büyüme hormonu. Endokrin Hastalıklar. Sayfa: 21-22
- Anderson LL, Jeftinija S, Scanes CG (2004)** *Growth hormone secretion: Molecular and cellular mechanisms and in vivo approaches.* Exp. Biol Med 229:291-302
- Anderson WA, McKeag DB (1985)** *The substance use and abuse habits of collage student-athletes,* Collage of Human Medicine, Michigan State Universty , East Lansing Michigan,
- Arce JC, De Souza MJ, Pescatello LS, Luciano AA (1993)** *Subclinical alterations in hormone and semen profile in athletes.* Fertil Steril. Feb;59(2):398-404.
- Armstrong DW 3rd, Hatfield BD (2006)** *Hormonal responses to opioid receptor blockade: during rest and exercise in cold and hot environments.* Eur J Appl Physiol. May;97(1):43-51.
- Ayuk J and Sheppard MC (2006)** *Growth hormone and its disorders* Postgrad. Med. J. 82;24-30
- Bagatell CJ and Bremner WJ (1996)** *Drug therapy: Androgens In men: Uses and abuses,*New England Jornal of Medicine 334, 707
- Bagatell CJ, Bremner WJ (2003)** *Androgens in health and disase.* Human press
- Baker J, Lui JP, Robertson EJ, Efstratiadis A (1993)** *Role of insülin-like growth factors in embryonic and postnatal growth.* Cell; 75: 73-82.

- Baumann GM, Klaus KD and Buchanan TA (1987)** *The effect of circulating growth hormone-binding protein on metabolic clearance, distribution and degradation of human growth hormone.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 64: 657-660
- Baxter RC (1995)** *Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding protein-3 in the circulation: growth regulators and glucoregulators.* Clin Biochem Rev 16, pp. 91-97.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2002)** Biochemistry. Freeman and company, Fifth Edition, pp, 410-420
- Berlin Morgenpost, Gazetesi** 05.12.1997
- Bhogavan NV (2002)** Medical biochemistry, chapter 31-34. Endocrin Metabolism II. Hypothalamus and pituitary, reproductive system pp:729-801, fourth edition.
- Bingöl G (1983)** Biyokimya, Hacettepe-Taş yay, Ankara, sf; 338
- Binoux M (1995)** *The IGF system in metabolism regulation.* Diabete Metab. Dec; 21(5): 330-337
- Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Rnake MB (1993)** *Serum level of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion.* J Clin Endocrinol Metab 76, pp. 1610-1630.
- Bondanelli M, Bonadonna S, Ambrosini MR, Doga M, Gola M, Onofri A, et al (2005)** *Cardiac and metabolic effect of chronic growth hormone and insulin-like growth factor I excess in young adults with pituitary gigantism.* Metabolism Clinical and Experimental 54, 1174-1180
- Cadoux-Hudson TA, Few JD Imms FJ (1985)** *The effect of exercise on the production and clearance of testosterone in well trained young men.* Eur.J. Appl Physiol 54: 321-5,
- Campbell WW, Crim MC, Young VR, Joseph LJ, Evans WJ (1995)** *Effects of resistance training and dietary protein intake on protein metabolism in older adults.* Am J Physiol. Jun;268(6 Pt 1):E1143- E1153
- Chandler RM, Byrne HK, Patterson JG, Ivy JL (1994)** *Dietary supplements affect the anabolic hormones after weight-training exercise.* J Appl Physiol. Feb;76(2):839-45.

- Chwalbinska-Moneta J, Kruk B, Nazar K, Krzeminski K, Kaciuba-Uscilko H, Ziemia A (2005)** *Early effects of short-term endurance training on hormonal responses to graded exercise.* J Physiol Pharmacol. Mar;56(1):87-99
- Corpas E, Harman SM, and Blacman MR (1993)** *Human growth hormone and human aging.* Endocrine review vol:14. No:21
- Craig BW, Brown R, Everhart J (1989)** *Effects of progressive resistance training on growth hormone and testosterone levels in young and elderly subjects.* Mech Ageing Dev. Aug;49(2):159-69.
- Croes EA, Roks G, Jansen GH, Nijssen PC, van Duijn CM (2002)** *Creutzfeldt-Jakob disease 38 years after diagnostic use of human growth hormone.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jun;72(6):792-3.
- Cumming DC, Brunsting LA, Strich G, Ries AL, Rebar RW (1986)** *Reproductive hormone increases in response to acute exercise in man,* Med. Sci. Sports Exerc 18:369-73,
- Cuneo RC, Hickman PE, Wallace JD, Teh BT, Ward G, Veldhuis JD, et al (1995)** *Altered endogenous growth hormone secretory kinetics and diurnal GH-binding protein profiles in adults with chronic liver disease.* Clin Endocrinol (Oxf) 43, pp. 265-275.
- Darcın Ş, Mir S (1998)** *Kronik böbrek yetmezliğinde büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)akşı.* Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi; 3:117-120
- De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C (2003)** *Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidic hormone.* Med Sci Monit; 9: 217-224.
- De Palo EF, Cappellin E, Gatti R, De Palo CB (1998)** *Urinary growth hormone excretion: results of a study on athletes.* J Sports Med Phys Fitness 38, pp. 88-89.
- De Palo EF, Guglielmetto M, Spinella P, Gatti R, De Palo CB (1996)** *Influence of physical exercise on growth hormone and its binding protein levels in BCAA treated athletes.* J. Physiol (Lond) 491, pp. 50-60.

- De Palo EF, Gatti R, Lancerin F, Cappellin E, Spinella P (2001)** *Correlation of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I): Effects of exercise and abuse by athletes.*, Clin.Chem.Acta.,Mar:305(1-2):1-17 Review
- De Souza MJ, Arce JC, Pescatello LS, Scherzer HS, Luciano AA (1994)** *Gonadal hormones and semen quality in male runners. A volume threshold effect of endurance training.* Int J Sports Med. Oct;15(7):383-91.
- Denley A, Cosgrove LJ, Booker GW, Wallace JC, Forbes BE (2005)** *Molecular interactions of the IGF system.* Cytokine Growth factor Rev. Aug-Oct; 16(4-5): 421-439
- Durand RJ, Castracane VD, Hollander DB, Tryniecki JL, Bamman MM, O'Neal S, et al (2003)** *Hormonal responses from concentric and eccentric muscle contractions.* Med Sci Sports Exerc. Jun;35(6):937-43.
- El-Gehani F, Zhang FP, Pakarinen P, Rannikko A, Huhtaniemi I (1998)** *Gonadotropin-independent regulation of steroidogenesis in the fetal rat testis.* Biol Reprod; 58: 116- 123.
- Eliakim A, Brasel JA, Mohan S, Barstow TJ, Berman N, Cooper DM (1996)** *Physical fitness, endurance training, and the growth hormone-insulin-like growth factor I system in adolescent females.* J Clin Endocrinol Metab 81, pp. 3986-3992.
- Evans NA (2004)** *Current concepts in anabolic androgenic steroids.* The American Journal of Sports Medicine 32: 534-542
- Fahey TD (1998)** *Anabolic-androgenic steroids: mechanism of action and effects on performance.* In: Encyclopedia of Sports Medicine and Science, T.D.Fahey (Editor). Internet Society for Sport Science: <http://sportsoci.org>. 7 March 1998.
- Farrel PA and Barboriak J (1981)** *The time course of alterations in plasma lipids in lipoprotein concentrations during eight weeks of endurance training.* Atherosclerosis 37:231-8,
- Felsing NE, Brasel JA, Cooper DM (1992)** *Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men.* J Clin Endocrinol Metab **75**: 157-162.

- Flanagan DE, Taylor MC, Parfitt V, Mardell R, Wood PJ, Leatherdale BA (1997)** *Urinary growth hormone following exercise to assess growth hormone production in adults.* Clin Endocrinol (Oxf) 46, pp. 425-429
- Flynn MG, Pizza FX, Brolinson PG (1997)** *Hormonal responses to excessive training: influence of cross training.* Int J Sports Med. Apr;18(3):191-6
- Fournier PE, Stalder J, Mermillod B, Chantraine A (1997)** *Effects of a 110 kilometers ultra-marathon race on plasma hormone levels.* Int J Sports Med. May;18(4):252-6.
- Friend KE, Hartman ML, Pezzoli SS, Clasey JL, Thorner MO (1996)** *Both oral and transdermal estrogen increase growth hormone release in postmenopausal women--a clinical research center study.* J Clin Endocrinol Metab. Jun;81(6):2250-6.
- Fryburg DA, Jahn LA, Hill SA, Oliveras DM, Barrett EJ (1995)** *İnsülin and insülin-like growth factor-I enhance human skeletal muscle protein anabolism during hyperaminoacidemia by different mechanisms.* J Clin Invest 96, pp. 1722-1729.
- Gaa GL, Griffith EH, Cahil BR, Tuttle LD (1994)** *Prevalence of anabolic steroid use among illinois high school student.* Journal of athletic training. Vol: 29, Number 3, pp 216-222
- Galbo H (1985)** *The hormonal response to exercise.* Proc Nutr Soc 44, pp. 257-266.
- Galbo H, Hummer L, Petersen IB, Christensen NJ, Bie N (1977)** *Thyroid and testicular hormone responses to graded and prolonged exercise in man.* J.ApplPhysiol 36:101-6.
- Gooren L (2003)** *Androgen deficiency in the aging male: benefits and risk of androgen supplementation.* Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 85, 349-355.
- Gökbel H, Dölek Ç (1998)** *Egzersize bazı hormonal cevaplar.* Spor Hekimliği dergisi. Cilt.33.s.87-94
- Gökbel H, Dölek Ç, Bediz CŞ, Kara M, Vural H (1996)** *The relationship of lactic acid and total testosterone levels after the Wingate test.* Türk J Med Sci 26: 201-202
- Gökdemir O, Palaoğlu E (2002)** *Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi. Kolesterol taşınması ve Lipoprotein Metabolizması. Amerikan Hastanesi Lipid Kliniği*

- Granner DK (1998)** “Harper’in biyokimyası”. Ed.(Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell) (Çev: Dikmen N, Özgünen T.)Barış kitabevi 24. Baskı, sf; 600-640
- Griffin JE and Wilson J (1998)** Wilioms textbook of endocrinology. (Edit:Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen) 9th edition. Capter 16.. pp:819-877 saunders company
- Griggs RC, Kingston W, Jozefowicz RF, Herr BE, Forbes G, Halliday D (1989)** *Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein stnthesis.* J Appl Physiol. Jan;66(1):498-503.
- Gümüşel B, Kandilci HB (2005)** *Androjenler, anabolik steroidler ve antiandrojenik ilaçlar.* Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 1(35):112-118
- Hackney AC (1996)** *The male reproductive system and endurance exercise.* Med Sci Sports Exerc 28: 180-9
- Hackney AC, Premo MC, McMurray RG (1995)** *Influence of aerobic versus anaerobic exercise on the relationship between reproductive hormones in men.* J Sports Sci. Aug;13(4):305-11.
- Hakkinen K, Pakarinen A, Alen M, Kauhanen H, Komi PV (1988a)** *Neuromuscular and hormonal adaptations in athletes to strength training in two years.* J Appl Physiol. Dec;65(6):2406-12.
- Hakkinen K, Pakarinen A, Alen M, Kauhanen H, Komi PV (1988b)** *Neuromuscular and hormonal responses in elite athletes to two successive strength training sessions in one day.* Eur J Appl Physiol Occup Physiol.;57(2):133-9.
- Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO (1993)** *Normal control of growth hormone secretion.* Horm Res 40: 37-47,.
- Hashimoto Y, Kamioka T, Hosaka M, Mabuchi K, Mizuchi A, Shimazaki Y, et al (2000)** *Exogenous 20K growth hormone (GH) suppresses endogenous 22K GH secretion in normal men.* J.Clin Endocrinol Metab 85, pp. 601-606
- Haupt H, Rovere GD (1984)** *Anabolic Steroids: A review of the literature.* Am. J.Sports Med. 12: 469,
- Hervey GR, Hutchinson I, Knibbs AV, Burkinshaw L, Jones PR, Norgan NG, et al (1976)** *"Anabolic" effects of methandienone in men undergoing athletic training.* Lancet 2:699

- Holt RI, Jones JS, Stone NM, Baker AJ, Miell JP (1996)** *Sequential changes in insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children with end-stage liver disease before and after successful orthotopic liver transplantation.* J Clin Endocrinol Metab 81, pp. 160-168
- Horwitz KH (1992)** *The molecular biology of RU486. Is there a role for antiprogestins in the treatment of breast cancer?* Endocrine Review-13, I46
- Huang X, Blackman MR, Herreman K, Pabst KM, Harman SM, Caballero B (2005)** *Effects of growth hormone and/or sex steroid administration on whole-body protein turnover in healthy aged women and men.* Metabolism. Sep;54(9):1162-7.
- Hulmi JJ, Volek JS, Selanne H, Mero AA (2005)** *Protein ingestion prior to strength exercise affects blood hormones and metabolism.* Med Sci Sports Exerc. Nov;37(11):1990-7.
- Jameson JL and Hollenberg AN (1993)** *Regulation of chorionic gonadotropin (hCG) gene expression.* Endocrine Review 14, 203.
- Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, Grobbee DE, de Jong FH, Lamberts SW (1998)** *Serum free IGF-1, total IGF-1, IGFBP-1 and IGFBP-3 levels in an elderly population: relation to age and sex steroid levels.* Clin Endocrinol (Oxf). Apr;48(4):471-8.
- Jenkins PJ (1999)** *Growth hormone and exercise.* Clin Endocrinol 50, pp. 683-689.
- Johansson JO, Oscarsson J, Bjarnason R, Bengtsson BA (1996)** *Two weeks of daily injections and continuous infusions of recombinant human growth hormone (GH) in GH-deficient adults. I. Effects on insulin-like growth factor-I (IGF-I), GH and IGF binding proteins, and glucose homeostasis.* Metabolism 45. (3) pp. 362-369
- Johnson LC, Fisher G, Silvester LJ, Hofheins CC (1972)** *Anabolic steroids: Effect on strength, body weight, oxygen uptake and spermatogenesis upon mature males.* Med Sci Sports. Spring;4(1):43-5
- Johnston DG, Davies RR, Prescott RWG (1996)** *Regulation of growth hormone secretion in man: a review.* Journal of the Royal Society of Medicine. Vol: 78., pp 319-327

- Jorgensen JO, Vahl N, Hansen TB, Skjaerbaek C, Fisker S, Orskov H, et al (1998)** *Determinants of serum insulin-like growth factor- I in growth hormone deficient adults as compared to healthy subjects.* Clin Endocrinol (Oxf) 48, pp. 479-486
- Kalaycioglu L, Serpek B, Nizamhoğlu M, Başpınar N, Tiftik AM (2000)** Biyokimya, 325-326, Nobel-yayın dağıtım, Ankara
- Karasik D, Rosen CJ, Honnon MT, Broe KE, Dawson-Huges B, Gagnon DR, et al (2002)** *Insulin-like Growth Factor Binding Proteins-4 and 5 and Bone Mineral Density in Elderley Men and Women,* Calcified Tissue International. Oct: 71(4): 323-8
- Karp L, Weizman A, Tyano S, Gavish M (1989)** *Examination stress, platelet peripheral benzodiazepine binding sites, and plasma hormone levels.* Life Sci.;44(16):1077-82
- Khovidhunkit W and Shoback DM (1999)** *Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women.* Annals of Internal Medicine 130, 431
- Kicman AT, Miell JP, Teale JD, Powrie J, Wood PJ, Laidler P, et al (1997)** *Serum IGF-1 and IGF binding proteins 2 and 3 as potential markers of doping with human GH.* Clin Endocrinol (Oxf) 47, (1):43-50
- Kierszenbaum AL (1994)** *Mammalian spennatogenesis in vivo and in vitro: A partnership of spermatogenic and somatic cell lineages.* Endocrine Review 15, 116
- Kindermann W, Schnabel A, Schmitt WM, Biro G, Cassens J, Weber F (1982)** *Catecholamines, growth hormone, cortisol, insulin, and sex hormones in anaerobic and aerobic exercise.* Eur J Appl Physiol 49: 389-99,
- Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ (2002)** *Growth Hormone Receptor Antagonists: Discovery, Development, and Use in Patients with Acromegaly.* Endocrine Reviews 23 (5): 623-646
- Kostka T, Patricot MC, Mathian B, Lacour JR, Bonnefoy M (2003)** *Anabolic and catabolic hormonal responses to experimental two-set low-volume resistance exercise in sedentary and active elderly people.* Aging Clin Exp Res. Apr;15(2):123-30

- Kraemer RR, Kilgore JL, Kraemer GR, Castracane VD (1992)** *Growth hormone, IGF-I, and testosterone responses to resistive exercise.* Med Sci Sports Exerc. Dec;24(12):1346-52.
- Kraemer WJ, Gordon SE, Fleck SJ, Marchitelli LJ, Mello R, Dziados JE, et al (1991)** *Endogenous anabolic hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise in males and females.* Int J Sports Med. Apr;12(2):228-35.
- Kraemer WJ, Hakkinen K, Newton RU, Nindl BC, Volek JS, McCormick M, et al (1999)** *Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men.* J Appl Physiol. Sep;87(3):982-92.
- Kraemer WJ, Loebel CC, Volek JS, Ratamess NA, Newton RU, Wickham RB, et al (2001)** *The effect of heavy resistance exercise on the circadian rhythm of salivary testosterone in man.* Eur J Appl. Physiol. 84: 13-18
- Kraemer WJ, Marchitelli L, Gordon SE, Harman E, Dziados JE, Mello R, et al (1990)** *Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols.* J Appl Physiol. Oct;69(4):1442-50.
- Kraemer WJ, Spiering BA, Volek JS, Ratamess NA, Sharman MJ, Rubin MR, et al (2006)** *Androgenic responses to resistance exercise: effects of feeding and L-carnitine.* Med Sci Sports Exerc. Jul;38(7):1288-96.
- Kuhn CM (2002)** *Anabolic Steroids.* Recent Progress in Hormone Research 57: 411-434
- Kurdak SS (1996)** Sporda Doping ve İlaç Kullanımı, Sporsal Kuram Dizisi 7, Ankara, 63-69
- Le Roith D (1997)** *İnsülin-like growth factors.* New Eng J Med 336 (9) pp. 633-640.
- Lehmann M, Gastmann U, Petersen KG, Bachl N, Seidel A, Khalaf AN, et al (1992)** *Training-overtraining: performance, and hormone levels, after a defined increase in training volume versus intensity in experienced middle- and long-distance runners.* Br J Sports Med. Dec;26(4):233-42.
- Lehmann M, Knizia K, Gastmann U, Petersen KG, Khalaf AN, Bauer S, et al (1993)** *Influence of 6-week, 6 days per week, training on pituitary function in recreational athletes.* Br J Sports Med. Sep;27(3):186-92.

- Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammonds RG, Collins C, Henzel WJ, et al (1987)** *Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression.* Nature. Dec 10-16;330(6148):537-43.
- Li G, Zeng M (1990)** *Relation of serum growth hormone and estradiol levels and osteoporosis in postmenopausal women.* Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Jan;70(1):16-9, 2
- Litwork G and Schmit TJ (2002)** Textbook of biochemistry with clinical correlation. (Ed:Thomas M. Devlin) Chapter 22. biochemistry of hormone II. steroid hormone. pp: 960-985 fifth edition.
- Löffler G ve Petrides PE (1988)** Physiologische chemie, Springerverlag, Berlin sf. 698-707
- Lu SS, Lau CP, Tung YF, Huang SW, Chen YH, Shih HC, et al (1997)** *Lactate and the effects of exercise on testosterone secretion: evidence for the involvement of a cAMP-mediated mechanism.* Med Sci Sports Exerc. Aug;29(8):1048-54.
- Macintyre JG (1987)** *Growth hormone and athletes.* Sports Med. 4(2): 129-142
- Maestu J, Jurimae J, Jurimae T (2003)** *Hormonal reactions during heavy training stress and following tapering in highly trained male rowers.* Horm Metab Res. Feb;35(2):109-13
- Moller N, Gjedsted J, Gormsen L, Fuglsang J, Djurhuus C (2003)** *Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans.* Growth Horm IGF Res. Aug;13 Suppl A:S18-21
- Mullis PE, Wagner JK, Eble A, Nuoffer JM, Postel-Vinay MC (1997)** *Regulation of human growth hormone receptor gene transcription by human growth hormone binding protein.* Mol Cell Endocrinol 131, pp. 89-96.
- Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Recan D, Meindl A, et al (1994)** *Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism.* Nature. Dec 15;372(6507):672-6
- Mutpyaba BU, Meyer HHD, Schams D and Schallenberger E (1990)** *Development of a sensitive enzyme immunoassay for LH determination in bovine plasma using the streptavidin-biotin technique.* Acta Endocrinol (Copenh.) 122, 2, 227-32

- Müller EE, Locatelli V, Cocchi D (1999)** *Neuroendocrine control of growth hormone secretion , American Physiological Society, Vol. 79, No. 2, , pp. 511-607*
- Naveri H, Kuoppasalmi K, Harkönen M (1985)** *Metabolic and hormonal changes in moderate and intense long-term running exercises. Int J Sports Med 6: 276-81*
- Nguyen UN, Mougin F, Sifon-Rigaud ML, Rouillon JD, Marguet P, Regnard J (1998)** *Influence of exercise duration on serum insulin-like growth factor and its binding proteins in athletes. Eur J Appl Physiol 78, pp. 533-537.*
- Nindl BC, Kraemer WJ, Deaver DR, Peters JL, Marx JO, Heckman JT, et al (2001)** *LH secretion and testosterone concentrations are blunted after resistance exercise in men. J Appl Physiol. Sep;91(3):1251-8.*
- Norrelund H (2005)** *The metabolic role of growth hormone in humans with particular reference to fasting. Growth hormone & IGF Resarch 15, pp 95-122*
- Norrelund H, Nair KS, Jørgensen JOL, Christiansen JS, Moller N (2001)** *The protein-retaining effect of growth hormone during fasting involve inhibition of muscle-protein breakdown. Diabetes, vol, 50, pp, 96-104*
- Norrelund H, Riis AL, Moller N (2002)** *Effects of GH on protein metabolism during dietary resitricition in man. Growth hormone & IGF Resarch. 12, pp: 198-207*
- O'Dell SD and Day IN (1998)** *Molecules in focus insülin-like growth factor II (IGF-II). İnt J. Biochem cell biol. Jul; 30(7): 767-771.*
- Op 't Eijnde B, Hespel P (2001)** *Short-term creatine supplementation does not alter the hormonal response to resistance training. Med Sci Sports Exerc. Mar;33(3):449-53.*
- Oscarsson J, Johannsson G, Johansson JO, Lundberg PA, Lindstedt G, Bengtsson BA (1997)** *Diurnal variation in serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations during daily subcutaneous injections of recombinant human growth hormone in GH-deficient adults. Clin Endocrinol (Oxf) 46, pp. 63-68.*
- O'Shaughnessy PJ, Baker P, Sohnius U, Haavisto AM, Charlton HM, Huhtaniemi I (1998)** *Fetal development of Leydig cell activity in the mouse is independent of pituitary gonadotroph function. Endocrinology; 139: 1141-1146.*

- Ottosson M, Lönnroth P, Björntorp P, Eden S (2000)** *Effects of cortisol and growth hormone on lipolysis in human adipose tissue.* J Clin Endocrinol Metab 85, pp. 799-803.
- Öge A (2004)** *Yaşlanmayla oluşan endokrin değişiklikler ve tedavi yaklaşımları.* Türk Geriatri Dergisi 7 (2): 117-121
- Perry HM (1999)** *The endocrinology of aging.* Clinical Chemistry. 45:8(B), pp: 1369-1376.
- Pitkanen H, Mero A, Oja SS, Komi PV, Rusko H, Nummela A, et al (2002)** *Effects of training on the exercise-induced changes in serum amino acids and hormones.* J Strength Cond Res. Aug;16(3):390-8.
- Pope HG, Kouri EM, Hudson JI (2000)** *Effects of supraphysiological doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial.* Arch Gen Psychol 57: 133-140
- Potteiger JA and Stilger VG (1994)** *Anabolic steroid use in the adolescent athlete.* Journal of Athletic training. Vol: 29. Number 1. pp. 60-64
- Powers ME (2002)** *The safety and efficacy of anabolic steroid precursors: What is the scientific evidence?.* Journal of athletic training. Vol: 37, number. 3., pp 300-305
- Pullinen T, Mero A, Huttunen P, Pakarinen A, Komi PV (2002)** *Resistance exercise-induced hormonal responses in men, women, and pubescent boys.* Med Sci Sports Exerc. May;34(5):806-13.
- Radosavljevic T, Todorovic V, Vucevic D, Sikic B (2005)** *The growth hormone axis and insulin-like growth factors.* Med. Pregl. Nov-Dec, 58(11-12):558-562
- Rankin JW, Goldman LP, Puglisi MJ, Nickols-Richardson SM, Earthman CP, Gwazdauskas FC (2004)** *Effect of post-exercise supplement consumption on adaptations to resistance training.* J Am Coll Nutr. Aug;23(4):322-30.
- Rodriguez-Arnan J, Jabbar A, Fulcher K, Besser GM, Ross RJW (1999)** *Effects of growth hormone replacement on physical performance and body composition in GH deficient adults.* Clin Endocrinol 51, pp. 53-60.

- Sallinen J, Pakarinen A, Ahtiainen J, Kraemer WJ, Volek JS, Hakkinen K (2004)** *Relationship between diet and serum anabolic hormone responses to heavy-resistance exercise in men.* Int J Sports Med. Nov;25(8):627-33.
- Samra JS, Clark ML, Humphreys SM, MacDonald IA, Bannister PA, Matthews DR, et al (1999)** *Suppression of the nocturnal rise in growth hormone reduces subsequent lipolysis in subcutaneous adipose tissue.* Eur J Clin Invest. Dec;29(12):1045-52.
- Serpek B (2002)** Hormonlar, Doktora ders notları, Selçuk üniveritesi Veteriner Fakültesi
- Serpek B ve Haliloğlu S (2000)** *Development of an enzyme immunoassay for the determination of ovine growth hormone in plasma.* Turk J. Vet. Anim. Sci, ,24, pp: 163-168. Tubitak.
- Serpek B, Elsaesser F, Meyer HHD (1993)** *Development of an enzyme immunoassay for the determination of porcine growth hormone in plasma.* Analytica Chimica Acta. 275, 183-187
- Serpek B, Yalçın S, Haliloğlu S (1995)** *Konya merinosu ve akkaraman koyunlarında somatotrop hattın endokrinolojisi ile plazma somatotropin ve IGF-1 düzeylerinin büyümeye etkileri,* TUBİTAK, Proje no: VHAG 968 , sf; 5-15.
- Sevin G, Arun MZ, Üstünes L (2005)** *Androjenler ve anabolik steroidler.* Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 1(35):78-89
- Slowinska-Lisowska M and Majda J (2002)** *Hormone plasma levels from pituitary-gonadal axis in performance athletes after the 400 m run.* J Sports Med Phys Fitness. Jun;42(2):243-9.
- Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen J, Sanchez I, Vila S, Quero J, et al (2004)** *Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures.* J Pediatr; 144: 30-35.
- Suman OE, Thomas SJ, Wilkins JP, Mlcak RP, Herndon DN (2003)** *Effect of exogenous growth hormone and exercise on lean mass and muscle function in children with burns.* J. Appl. Physiol 94: pp: 2273-2281
- Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R (1998)** *Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination.* Nature. Feb 19;391(6669):761-7.

- Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al (2000)** *Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans.* J Clin Endocrinol Metab; 85: 4908-4911.
- Tijssen P (1992)** Practice and Teory of Enzyme Immunoassay, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, ed: Burdon RH, Van Knippenberger PH. Vol.15, Elsavier, Amsterdam
- Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT (2001)** *In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat.* Neuroendocrinology; 73: 54-61.
- Tremblay MS, Copeland JL, Vanhelder W (2004)** *Effect of training status and exercise mode on endogenous steroid hormones in men.* J Appl Physiol. Feb;96(2):531-9. Epub 2003 Sep 26
- Tricker R, O'Neill, MR, Cook D (1989)** *The incidence of anabolic steroids use among competitive budybuilders,* J. Drug. Educ. 19(4): 313
- Turyn D, Dominici FP, Sotelo AI, Bartke A (1997)** *Growth hormone-binding protein enhances growth hormone activity in vivo.* Am J Physiol 273, pp. E549-E556.
- Van Doorn J, Ringeling AM, Shmueli SS, Kuijpers MC, Hokken-Koelega AC, van Buul-Offers SC, et al (1999)** Circulating levels of human insulin-like growth factor binding protein-6 (IGFBP-6) in health and disease as determined by radioimmunoassay. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50, pp. 601-609.
- Vanhelder WP, Radomski MW, Goode RC (1984)** *Growth hormone responses during intermittent weight lifting exercise in men.* Eur J Appl Physiol Occup Physiol.;53(1):31-4.
- Vasankari TJ, Rusko H, Kujala UM, Huhtaniemi IT (1993)** *The effect of ski training at altituje and racing on pituitary, adrenal and testicular function in men.* Eur J.Appl PhysiolI66:221-225,
- Veldhuis JD (2000)** *Recent neuroendocrine facets of male reproductive aging.* Exp Gerontol; 35:1281-1308.
- Vermeulen A (2000)** *Andropause.* Maturitas. Jan 15;34(1):5-15.

- Vermeulen A (2002)** *Ageing, hormones, body composition, metabolic effects.* World J Urol. May;20(1):23-7.
- Vigas M, Celko J, Koska J (2000)** *Role of body temperature in exercise-induced growth hormone and prolactin release in non-trained and physically fit subjects.* Endocr Regul. Dec;34(4):175-80
- Volek JS, Gomez AL, Love DM, Avery GN, Sharman MJ, Kraemer WJ (2001)** *Effect of a high-fat diet on postabsorptive and post prandial testosterone responses to a fat-rich meal.* Metabolism, vol: 50, No:11, pp: 1351-1355.
- Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery GN, Gomez AL, Scheett TP et al (2002)** *Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet.* Metabolism, vol: 51, No:7, pp:864-870
- Wallace JD, Cuneo RC, Baxter R, Orskov H, Keay N, Pentecost C, et al (1999)** *Responses of the growth hormone (GH) and insulin-like growth factor axis to exercise, GH administration, and GH withdrawal in trained adult males: a potential test for GH abuse in sport.* J Clin Endocrinol Metab. Oct;84(10):3591-601
- Wee J, Charlton C, Simpson H, Jackson NC, Shojaee-Moradie F, Stolinski M, et al (2005)** *GH secretion in acute exercise may result in post-exercise lipolysis.* Growth Horm IGF Res. Dec;15(6):397-404.
- Weiss LM, Cureton KJ, Thompson FN (1983)** *Comparison of serum testosterone and androstenedione responses to weight lifting in men and women.* Eur.J. Appl Physiol 50: 413-9,.
- Westwood M, Gibson JM, Williams AC, Clayton PE, Hamberg O, Flyvbjerg A, White A (1995)** *Hormonal regulation of circulating insulin-like growth factor-binding protein-1 phosphorylation status.* J Clin Endocrinol Metab. Dec;80(12):3520-7
- Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE (2003)** *Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents.* Clin Endocrinol; 59: 649-654

- Wheeler GD, Singh M, Pierce WD, Epling WF, Cumming DC (1991)** *Endurance training decreases serum testosterone levels in men without change in luteinizing hormone pulsatile release.* J Clin Endocrinol Metab 72(2): 422-425.
- Wideman L, Weltman JY, Shah N, Story S, Veldhuis JD, Weltman A (1999)** *Effects of gender on exercise-induced growth hormone release.* J.Appl Physiol 87, pp. 1154-1162.
- Willis PE, Chadan S, Baracos V, Parkhouse WS (1997)** *Acute exercise attenuates age-associated resistance to insulin-like growth factor I.* Am J Physiol **272**, pp. E397-E404.
- Willoughby DS, Taylor L (2004)** *Effects of sequential bouts of resistance exercise on androgen receptor expression.* Med Sci Sports Exerc. Sep;36(9):1499-506.
- Wilson JD (1988)** *Androgen abuse of athletes,* May;9(2):181-99..
- Wilson JD, Griffin JE, Russell DW (1993)** *Steroid 5 α -reductase 2 deficiency.* Endocrine Review 14, 577
- Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S (2006)** *The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations and health-related quality of life adults.* Endocrine reviews. Doi:10.1210/er.2004-0022
- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al (2001)** *Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans.* J Clin Endocrinol Metab; 86: 5992-5995.
- Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al (2000)** *The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion.* Endocrinology; 141: 4325-4328.
- Yesalis CE (1993)** *Anabolic steroids in sports and exercise :* Human Kinetics publisher printed in the USA. pp: 89-120
- Yesalis CE, Courson SP, Wright JE (2000)** *History of anabolic steroid use in sport and exercise.* In; Yesalis C.E., ed. Anabolic Steroids in Sports and Exercise. Champaign, IL: Human Kinetics; 51-71

- Yesalis CE, Wright JE, Lombordo JR (1989)** *Anabolic-androgenic steroids; A synthesis of existing data and recommendations for future resarch.* Clinical Sports Medicine, (113). 109-134
- Yılmaz B (1999)** Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi, Feryal matbacılık 1. basım, Ankara, sf. 40-53
- Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B (2005)** *Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon.* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi; 48: 196-201.
- Yu H, Mistry J, Nicar MJ, Khosravi MJ, Diamandis A, van Doorn J, et al (1999)** *Insulin-like growth factors (IGF-I, free IGF-I, and IGF-II) and insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-6, and ALS) in blood circulation.* J Clin Lab Anal 13, pp. 166-172.
- Zanconato S, Moromisato DY, Moromisato MY, Woods J, Brasel JA, Leroith D, et al (1994)** *Effect of training and growth hormone suppression on insülin-like growth factor I mRNA in young rats.*J Appl Physiol. May;76(5):2204-9.
- Zitzmann M and Nieschlag E (2001)** *Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical characteristics: facts and constructs.* Eur J Endocrinol. Mar;144(3):183-97

9. ÖZGEÇMİŞ

1967 Yılında Kayseri'nin Bünyan ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Kayseri'de, Yüksek öğrenimini 1987-1991 yılları arasında Ankara Gazi Üniversitesi, Gazi Eğitim Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Bölümü'nde tamamladı. 1995 yılında Kayseri Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalında “Judocularıda kısa süreli kilo kaybının güç, kuvvet, dayanıklılık, esneklik, çeviklik üzerine etkileri” adlı tez ile yüksek lisans eğitimini tamamladı.

1994-2005 tarihleri arasında Konya Selçuk Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulunda Öğretim Görevlisi olarak çalıştı ve aynı üniversitede 2001 tarihinden itibaren Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalında Doktora eğitimi yapmaktadır. 2005 temmuz ayından itibaren Erciyes Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulunda Öğretim Görevlisi olarak çalışmalarına devam etmekte olup evli ve iki çocuk babasıdır.

Tablo 4.10. Büyüme hormon düzeyleri düşük deneme grubunda GH, testesteron düzeyleri ve ağırlık arasındaki ilişkileri (r)

Hormon Seviyesi Düşük (r)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1-BH.1.Ölçüm	1.00																				
2- BH.2.Ölçüm	-0.24	1.00																			
3- BH.3.Ölçüm	-0.32	0.01	1.00																		
4-TH-1.Ölçüm	0.49	-0.28	0.02	1.00																	
5-TH-2.Ölçüm	-0.05	0.47	-0.44	-0.37	1.00																
6- TH-3.Ölçüm	0.40	-0.14	-0.62*	0.22	0.43	1.00															
7-Benç pres -1.Ölçüm	0.13	-0.18	-0.64*	-0.06	0.43	0.59	1.00														
8-Squat-1. Ölçüm	0.22	-0.37	-0.64*	-0.07	0.29	0.55	0.80**	1.00													
9-Bele çekme-1. Ölçüm	0.73*	-0.12	-0.58	0.14	0.31	0.71	0.64*	0.68*	1.00												
10-Kol bükme-1. Ölçüm	-0.08	-0.49	-0.46	-0.11	0.20	0.53	0.82**	0.86**	0.47	1.00											
11-Omuz pres-1. Ölçüm	0.11	-0.36	-0.49	-0.01	0.30	0.64*	0.93**	0.84**	0.65*	0.93**	1.00										
12-Benç pres-2. Ölçüm	0.35	-0.17	-0.64*	0.00	0.40	0.58	0.95**	0.84**	0.77**	0.71*	0.86**	1.00									
13-Squat-2 .Ölçüm	-0.04	-0.30	-0.45	-0.12	0.12	0.51	0.84**	0.86**	0.53	0.88**	0.89**	0.81**	1.00								
14-Bele çekme-2. Ölçüm	0.20	-0.49	-0.46	0.10	0.23	0.63*	0.70*	0.90**	0.65*	0.90**	0.87**	0.68*	0.78**	1.00							
15-Kol bükme-2. Ölçüm	0.16	-0.41	-0.39	0.01	0.03	0.49	0.83**	0.83**	0.64*	0.87**	0.91**	0.82**	0.91**	0.79**	1.00						
16-Omuz pres-2. Ölçüm	-0.05	-0.29	-0.26	-0.16	0.18	0.47	0.85**	0.71*	0.48	0.81**	0.87**	0.81**	0.92**	0.65*	0.89**	1.00					
17-Benç pres-3. Ölçüm	0.26	-0.16	-0.58	-0.03	0.37	0.63*	0.95**	0.82**	0.75**	0.74**	0.89**	0.97**	0.87**	0.70*	0.83**	0.87**	1.00				
18-Squat-3 Ölçüm	-0.15	-0.05	-0.43	-0.26	0.31	0.44	0.75**	0.83**	0.47	0.76**	0.76**	0.74**	0.92**	0.71*	0.73**	0.81**	0.82**	1.00			
19-Bele çekme-3. Ölçüm	0.15	-0.23	-0.45	-0.08	0.39	0.57	0.73**	0.71*	0.61*	0.70*	0.79**	0.69*	0.68*	0.75**	0.56	0.60*	0.76**	0.73*	1.00		
20-Kol bükme-3 .Ölçüm	0.35	-0.32	-0.28	0.12	0.08	0.59	0.76**	0.73*	0.79**	0.74**	0.88**	0.79**	0.82**	0.78**	0.89**	0.82**	0.84**	0.70*	0.74*	1.00	
21-Omuz pres-3.Ölçüm	-0.16	-0.43	-0.07	-0.08	0.05	0.48	0.66*	0.54	0.28	0.75**	0.76**	0.58	0.81**	0.58	0.75**	0.92**	0.70*	0.68*	0.53	0.70*	1.00

*p<0.05 **p<0.01

Tablo 4.11. Büyüme hormon düzeyleri yüksek deneme grubunda GH, testosteron düzeyleri ve ağırlık arasındaki ilişkileri (r)

Hormon Seviyesi Yüksek (r)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1-BH.1.Ölçüm	1.00																				
2- BH.2.Ölçüm	0.18	1.00																			
3- BH.3.Ölçüm	0.38	0.16	1.00																		
4-TH-1.Ölçüm	-0.46	0.18	-0.52	1.00																	
5-TH-2.Ölçüm	-0.07	0.68*	-0.07	0.55	1.00																
6- TH-3.Ölçüm	-0.10	0.26	-0.23	0.53	0.40	1.00															
7-Benç pres -1.Ölçüm	0.53	0.18	-0.07	0.08	0.15	-0.01	1.00														
8-Squat-1. Ölçüm	0.39	0.29	0.15	-0.06	-0.01	0.07	0.78**	1.00													
9-Bele çekme-1. Ölçüm	0.27	0.07	0.03	-0.31	-0.07	-0.06	0.51	0.78**	1.00												
10-Kol bükme-1. Ölçüm	0.33	-0.17	-0.21	-0.26	-0.29	-0.20	0.68*	0.74*	0.80**	1.00											
11-Omuz pres-1. Ölçüm	0.65*	0.03	-0.07	-0.13	-0.07	0.05	0.86**	0.81**	0.69*	0.86**	1.00										
12-Benç pres-2. Ölçüm	0.42	0.23	-0.07	0.21	0.27	0.23	0.95**	0.75*	0.47	0.57	0.79**	1.00									
13-Squat-2 .Ölçüm	0.36	0.40	0.32	-0.08	0.15	-0.07	0.73*	0.95**	0.75*	0.61	0.68*	0.70*	1.00								
14-Bele çekme-2. Ölçüm	0.31	0.43	0.30	-0.43	-0.04	-0.05	0.38	0.73*	0.81**	0.47	0.44	0.37	0.76*	1.00							
15-Kol bükme-2. Ölçüm	0.20	0.15	-0.42	0.32	0.35	-0.15	0.38	0.24	0.35	0.39	0.43	0.23	0.26	0.03	1.00						
16-Omuz pres-2. Ölçüm	0.42	-0.01	-0.20	0.12	0.18	0.02	0.94**	0.61	0.47	0.64*	0.79**	0.93**	0.56	0.24	0.37	1.00					
17-Benç pres-3. Ölçüm	0.36	0.19	-0.10	0.22	0.35	0.20	0.93**	0.69	0.48	0.56	0.75*	0.98**	0.67*	0.33	0.29	0.96**	1.00				
18-Squat-3 Ölçüm	0.40	0.57	0.33	-0.06	0.34	0.00	0.75*	0.86**	0.67*	0.47	0.61	0.75*	0.95**	0.77**	0.23	0.61	0.74*	1.00			
19-Bele çekme-3. Ölçüm	0.37	0.42	0.33	-0.36	-0.07	-0.10	0.44	0.79**	0.79**	0.48	0.48	0.40	0.83**	0.97**	0.12	0.27	0.34	0.80**	1.00		
20-Kol bükme-3 .Ölçüm	0.20	0.44	-0.32	0.45	0.74*	0.06	0.37	0.08	0.13	0.03	0.22	0.33	0.19	0.00	0.83**	0.41	0.42	0.32	0.05	1.00	
21-Omuz pres-3.Ölçüm	0.38	0.24	-0.12	0.03	0.22	0.14	0.84**	0.62	0.50	0.48	0.63*	0.89**	0.60	0.52	0.14	0.88**	0.90**	0.71*	0.50	0.33	1.00

*p<0.05 **p<0.01